

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE HERZ- UND KREIS-
LAUFWIRKUNG VON MONOAMIN-OXYDASE-HEMMERN

(mit einer Literaturstudie über die essentielle
Hypertonie und ihre therapeutische Beeinflussung)

Burkard M a y

1965

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg i. Br.

Direktor: Professor Dr. Dr. h. c. L. Heilmeyer

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE HERZ- UND KREISLAUFWIRKUNG
VON MONOAMIN-OXYDASE-HEMMERN

(mit einer Literaturstudie über die essentielle
Hypertonie und ihre therapeutische Beeinflussung)

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Albert - Ludwigs - Universität

zu Freiburg im Breisgau

vorgelegt

von

Burkard May

aus

Köln/Rhein

1965

Dekan: Professor Dr. med. K. W. Kalkoff

Referent: Professor Dr. med. G. Hoffmann



Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Übersicht über neuere Ergebnisse der Hochdruckforschung	1
A. Bluthochdruck	2
1. Häufigkeit und klinisch-prognostische Bedeutung	2
2. Die essentielle Hypertonie im Rahmen der übrigen Hochdruckformen. Klinische Einteilung und ihre Bedeutung	4
B. Zur Ätiologie und Pathogenese der essentiellen Hypertonie	10
1. Heredität, Einfluß psychischer und exogener Fakten	10
2. Elektrolythaushalt, Beziehungen zur NNR- und Nierenfunktion	
3. Nervale Regulation, Sympathisches Nervensystem und Brenzkatechinamine	18
C. Therapie	28
1. Allgemeine Gesichtspunkte	28
2. Klinik und Pharmakologie der modernen Antihypertensiva	37
a) Rauwolfia-Alkaloide	37
b) Hydrazinophthalazine	41
c) Ganglienblocker	43
d) Bretylium und Guanethidin	45
e) Alpha-Methyl-Dopa	52
f) Beschränkung der Kochsalzzufuhr - Medikamentöser Kochsalzentzug	57
g) Monoamin-Oxydase-Hemmer	61

D. Funktion und Stoffwechsel der Brenzkatechin- amine, Beeinflussung durch antihypertensive Medikamente unter besonderer Berücksichti- gung der Monoamin-Oxydase-Hemmer	84
II. A. Methodik	110
a) Wege der Untersuchungen	110
b) Durchgeführte Untersuchungen	111
1. Klinische Anwendung bei Hypertonikern	111
2. Kreislauffunktionsprüfungen nach Schellong	112
3. Exogene Catecholamin-Sensibilität	112
4. Spiroergometrische Belastungsprüfung	114
c) Krankengut, Versuchspersonen	115
d) Untersuchung der Präparate	116
B. Ergebnisse	117
1. Prüfung des Blutdruckverhaltens unter Ro4-1038/3 bei Hypertonikern	117
a) Blutdruck (Ruhewerte)	117
b) Blutdruckwerte im Stehen	119
c) Schellong-Tests	121
d) Herzfrequenz	122
e) Wirkungseintritt, Dosierung	122
f) Nebenwirkungen	123
g) Zusammenfassung	123
2. Anwendung bei Normotonikern	124
A) Ro4-1038/3 (8 Versuchs-Personen)	124
a) Messungen von Blutdruck und Herz- frequenz	124
b) Schellong-Tests	124
c) Prüfung der exogenen Catecholamin- sensibilität	126
1. Infusionen mit Adrenalin	126
2. Infusionen mit Nor-Adrenalin	126
d) Belastungen am Fahrradergometer	127
e) Nebenwirkungen bei 14-tägiger Appli- kation von Ro4-1038/3	128

f) Belastung am Fahrrad-Ergometer nach
intravenöser Applikation von 20 mg
Ro4-1038/3

129

B) Marsilid^R (Iproniazid)

130

C. Diskussion

131

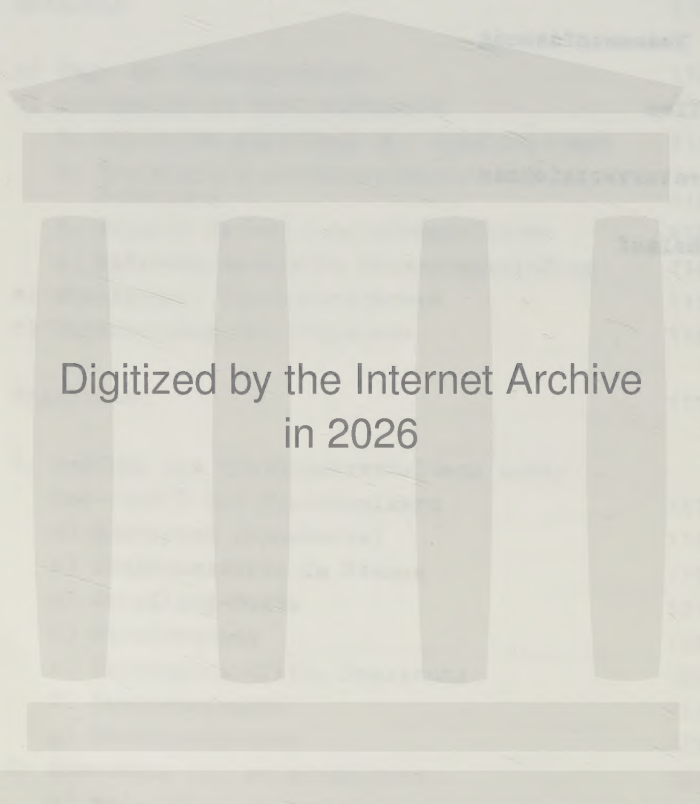
III. Zusammenfassung

155

Tabellen

Literaturverzeichnis

Lebenslauf



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I.) Übersicht über neuere Ergebnisse der Hochdruckforschung

"Die Hypertonieforschung hat ihre eminent praktische Bedeutung, weil diese Krankheit 10 - 20 % der Personen mittleren Alters betrifft und damit, ähnlich der Arteriosklerose, die Lebenserwartung eines großen Bevölkerungsanteils verringert." (STAUB 1962). Nicht zuletzt unter dem Eindruck der außerordentlich weiten Verbreitung der Hochdruckerkrankungen mit ihren cerebralen, cardialen und renalen Komplikationen haben die wissenschaftlichen Untersuchungen auf diesem Gebiet in den letzten beiden Jahrzehnten eine starke Intensivierung erfahren.

In der vorliegenden Arbeit unternahmen wir den Versuch, anhand einer Literaturübersicht einen Überblick über neuere Richtungen und Ergebnisse der Hochdruckforschung zu gewinnen, wobei der Vielzahl der nunmehr vorliegenden Veröffentlichungen entsprechend nur ein Teil der führenden Zeitschriften und Periodica aus dem deutschen und englischen Sprachgebiet berücksichtigt wurde.

Der Schwerpunkt unserer Darstellung lag auf der klinischen Betrachtungsweise des Hypertonieproblems unter besonderer Berücksichtigung der therapeutischen Möglichkeiten, die sich seit einigen Jahren anbieten. In diesem Zusammenhang erfolgte auch eine Besprechung der Pharmakologie der einzelnen antihypertensiv wirksamen Substanzen, wobei Zusammenhänge mit dem Catecholaminstoffwechsel einen weiteren Schwerpunkt der Betrachtungsweise bildeten.

Dergestalt strebten wir eine nach Möglichkeit **breite** theoretische Grundlage für die klinische und experimentelle Prüfung einer neuartigen blutdrucksenkenden Substanz an, über deren Ergebnisse im zweiten Teil der Arbeit berichtet wird.

A) BLUTHOCHDRUCK

1) Häufigkeit und klinisch-prognostische Bedeutung

Die rein zahlenmäßige Bedeutung des Bluthochdrucks geht aus folgenden Angaben hervor: Der Anteil der Hypertoniker betrug am gesamten Krankengut der Medizinischen Universitätsklinik Münster i.W. in den Jahren 1942 - 1955 rund 17 % (LOSSE 181) und an der Würzburger Klinik (1957 - 1961) 20 % (WOLLHEIM 465). PFLANZ (337) fand unter 9456 Patienten der Gießener Poliklinik 18,9 % Hypertoniker. Nach WOLLHEIM (466) ist die prozentuale Häufigkeit der arteriellen Hypertension in der Bevölkerung zivilisierter Länder mit 25 % wahrscheinlich noch zu niedrig gegriffen.- Die Mortalität der Hypertoniker ist, wie aus einer von BEECHGARD (30) veröffentlichten Statistik hervorgeht, gegenüber der übrigen Bevölkerung beträchtlich erhöht. Zwei Tatsachen verdienen dabei besonderes Interesse: 1) die Lebenserwartung ist in den jüngeren Altersklassen stärker verringert als in den höheren, 2) das weibliche Geschlecht hat eine bedeutend bessere Prognose als das männliche. Im höheren Alter ist bei den leichteren Formen die Mortalität der Frauen im Vergleich zur Gesamtpopulation praktisch die gleiche (PALMER u. MÜNCH, 331). Diese im Hinblick auf die Indikation zu einer antihypertensiven Therapie bedeutsame Tatsache wird von BEECHGARD (30) in seiner Beobachtungsserie bestätigt. Hypertoniker sind in einem wesentlich höheren Prozentsatz an den kardiovaskulären Erkrankungen beteiligt als Normotoniker. Bei dem Vergleich mehrerer großer Statistiken von Lebensversicherungsgesellschaften kam GILLMANN (153) zu dem Ergebnis, daß mit dem Anstieg des Blutdruckes, vor allem bei jüngeren Patienten, ein starker Anstieg der Herz- und Kreislauftmortalität zu verzeichnen ist. "Das Schicksal des Hypertonikers wird ausschließlich

durch vaskuläre und kardiovaskuläre Spätkomplikationen bestimmt" (MOELLER und GEBHARDT, 1962). - BÜCHNER (64) hat neben anderen Autoren (BURCH, 65; McMICHAEL, 306; SCHETTLER, 408) die besondere Bedeutung der arteriellen Hypertension bei der Entstehung der Arteriosklerose betont und insbesondere auf die bei Hochdruckkranken verstärkt und bis in die peripheren Gefäßverzweigungen ausgeprägte Coronarsklerose hingewiesen. LIEBEGOTT (274) zeigte das gleiche Phänomen an den peripheren Extremitäten-Arterien. Auch DONTENWILL (99) fand in seinem Sektionsmaterial unter den Arteriosklerotikern vermehrt Hypertoniker. Die Arteriosklerose wird heute vorwiegend als Folge der Hypertonie angesehen; eine bedeutende Rolle bei der Hochdruckpathogenese kommt ihr - entgegen früheren Anschauungen - nach Ansicht vieler neuerer Autoren nicht zu (LICHTLEN und SCHAUB, 273 b; McMICHAEL, 306; PAGE, 327, 328). Unter den zum Herzinfarkt führenden Vorerkrankungen wird Hochdruck, z. T. in Verbindung mit Arteriosklerose, an erster Stelle genannt (EGGERS, VOGELBERG u. ZYLMANN, 103; WOLLHEIM, 465). Der Anteil der Hypertoniker unter den Infarktpatienten übertrifft den der Gesamtbevölkerung um ein Vielfaches (DOERING u. LODDENKÄMPER, 100). - Auch für die Ursachen der Apoplexie liegen ähnliche Verhältnisse vor: BERNSMEIER und GOTTSTEIN (39) stellten an Hand einer Analyse von 275 Behandlungsfällen fest, daß bei 64 % der Massenblutungen, bei 57 % der arteriellen Thrombosen und bei 47 % der intermittierenden Ischaemien eine Hypertonie vorlag. - Renale Komplikationen werden bei den schweren und malignen Hochdruckformen in verstärktem Maße zur Todesursache - bei der malignen Hypertension nach PALMER und MUENCH (331) in 40 %. - Die Bedeutung der im Vorangegangenen erwähnten Fakten wird nun noch dadurch unterstrichen, daß nach GILLMANN (153) im letzten Jahrzehnt eine echte Zunahme des Anteils der Herz- und Gefäßleiden an der Gesamtmortalität zu verzeichnen ist. HOLTMEIER (203) hat auf die Zunahme der Hypertonieerkrankungen nach dem letzten Kriege an Hand des Krankengutes der Bonner Medizinischen Universitätsklinik hingewiesen, und SIEBNER (387) berichtete

1962 über einen - im Vergleich zu früheren Untersuchungen - höheren Prozentsatz von Jugendlichen (18-30 Jahre) mit erhöhtem diastolischem Blutdruck.

2) Die essentielle Hypertonie im Rahmen der übrigen Hochdruckformen. Klinische Einteilung und ihre Bedeutung

Unter den verschiedenartigen Formen des Bluthochdrucks nimmt die essentielle Hypertonie, die man auch als primäre oder genuine Hypertension von den sekundären, symptomatischen (renalen, hormonalen, neurogenen und kardiovaskulären) Formen abgrenzt (HAUSS u. LOSSE, 181; HEGGLIN, 186; WOLLHEIM, 465, 466), sowohl im Hinblick auf ihre trotz umfangreicher Forschungen bis heute nicht geklärte Ätiologie und Pathogenese als auch auf Grund ihrer zahlenmäßig weit überwiegenden Verbreitung eine Sonderstellung ein. VOLHARD (453) nahm diese grundsätzliche Unterscheidung in Deutschland vor. Nach WOLLHEIM (466) gehören 90-95 % aller Formen der arteriellen Hypertension zur essentiellen Hypertonie. Von verschiedenen Autoren (HAUSS und LOSSE, 181; PFLANZ und UEXKÜLL, 338; WOLLHEIM, 465) wird ihr Anteil mit 80-90 % angegeben.

Der "Krankheitsbegriff" des essentiellen Bluthochdrucks ist im vergangenen Jahrzehnt Gegenstand zahlreicher Kontroversen gewesen. Auf der einen Seite wurde von PICKERING (342, 343) und seiner Schule die scharfe Trennung in normale und anormale Blutdruckwerte (sowie die Einführung einer unteren und oberen "Normgrenze") als Artefakt bezeichnet. Nach PICKERINGS Ansicht, die sich auf große Untersuchungsreihen an Hyper- und Normotonikern und deren Verwandten stützt, wird der Blutdruck als abgestufte Eigenschaft im ganzen Bereich von Werten unter der Norm bis zur essentiellen Hypertonie vererbt. Bei Auftragung der Häufigkeitsverteilung von Blutdruckwerten nach dekadischen Altersgruppen ergaben sich keine Hinweise auf das Vorliegen von zwei (Hyper- und Normo-

toniker-) Kollektiven, obwohl die Hypertoniker-Verwandten im allgemeinen zu höherem Blutdruck neigten als die Kontrollgruppen. Der Unterschied von normalem Blutdruck zur essentiellen Hypertonie ist nach Ansicht dieses Autors kein qualitativer, sondern lediglich ein quantitativer. Auch im Hypertoniebereich scheint sich der Blutdruck wie ein graduiertes Merkmal zu verhalten, welches sich wahrscheinlich multifaktoriell oder polygen vererbt. Das Ausmaß des altersabhängigen Blutdruckanstieges soll maßgeblich durch Umgebungs- und Milieufaktoren mitbestimmt werden. - Vor allem PLATT (346), der auf dem CIBA-Symposium in Bern (1960) auf Grund der eigenen Untersuchungen und genauer Prüfung des Materials anderer Autoren eine kritische Würdigung der PICKERING'schen Ergebnisse vornahm, kam zu dem Schluß, "daß das Beweismaterial gegen die Theorie einer kontinuierlichen Verteilung erdrückend ist". PLATT (346) nimmt die Existenz zweier (Normo- und Hypertoniker-) oder mehrerer Populationen als gegeben an und weist besonders auf den im mittleren Lebensalter im Vergleich zu Normotonikern viel stärkeren Blutdruckanstieg der Hypertoniker hin, der sich bei statistisch-methodisch anderer Auswertung auch aus dem PICKERING'schen Material ergibt. Auf das letztere Phänomen haben neuerdings MOELLER und HEYDER (309) wieder hingewiesen. Von MOELLER (307) wurde, ebenso wie auch schon von PLATT (346) angeführt, daß bei allen Bevölkerungsgruppen, bei denen essentielle Hypertonie nicht vorkommt, der altersabhängige Anstieg der durchschnittlichen Blutdruckwerte praktisch fehlt. Hieraus könnte man bei den anderen Populationen den statistischen Blutdruckanstieg mit dem Alter auf die Superposition eines Hypertoniker- auf ein Normotonikerkollektiv zurückführen. - Auch WOLLHEIM (465, 466) hat in mehreren Veröffentlichungen die These von der essentiellen Hypertonie als einer qualitativen, pathologischen Abweichung von der Norm vertreten.

Aus dem zuletzt Gesagten ergibt sich natürlich die Frage, wann eine solche Abweichung vorliegt, bzw. welche Druckwerte als noch normal und welche als pathologisch erhöht anzusprechen sind. Unter vorwiegend klinisch- prognostischen Gesichtspunkten wird heute von den meisten Autoren (McMICHAEL, 306; MOELLER u. GEBHARDT, 308; MOELLER u. HEYDER, 309; PFLANZ, 337; PFLANZ u. UEXKÜLL 338; SCOTCH u. GEIGER, 381; STAUB, 431; TRUNINGER u. SIEGENTHALER, 446) ein systolischer Blutdruck von 140 - 150 mmHg und ein diastolischer von 90 - 95 mmHg als obere Normgrenze angesehen, sofern bei den Messungen die vom britischen und amerikanischen COMMITTEE FOR THE STANDARISATION OF BLOOD PRESSURE READINGS (78) angegebenen Kriterien beachtet werden. Besondere Bedeutung mißt man allgemein dem Verhalten des diastolischen Blutdrucks zu, der ein Maß für den Zustand der Arteriolen ("Widerstandsgefäße") darstellt und in seiner Höhe auf die Prognose des Patienten entscheidenden Einfluß ausübt, wie beispielsweise SARRE (380) aufzeigen konnte (s. a. BECHGAAD, 30; McMICHAEL, 306; MOELLER u. GEBHARDT, 308; STAUB, 431; WOLLHEIM, 466). Weitere prognostisch wichtige Faktoren sind Geschlecht (BECHGARD, 30), Alter (BECHGARD, 30; GILLMANN, 153), hereditäre Belastung (SARRE, 378) und der Grad der vaskulären Schädigung (Cerebral-, Coronar-, Nephrosklerose) (MOELLER u. GEBHARDT, 308), wofür die Beurteilung der Gefäße des Augenhintergrundes klinisch bedeutsame Hinweise bietet. Einteilungen nach dem Schweregrad wurden von KEITH und Mitarb. (232) und in Deutschland von THIEL (443) gegeben.

Die nach kreislaufmechanischen Gesichtspunkten von BÜGER und WEZLER (58) vorgenommene Unterscheidung in Minuten- volumen-, Elastizitäts- und Widerstandshochdruck hat sich in der Klinik nicht durchsetzen können (SARRE, 308), obwohl ihre Bedeutung für das Verständnis der Kreislaufregulationen und für pathogenetische Erörterungen des Hochdruckproblems sehr hoch eingeschätzt wird. Weiterhin

haben sich Kreislaufanalysen mit der von BÖGER und WEZLER (53) angegebenen Methodik auch bei der Beurteilung der Wirkung von modernen antihypertensiven Pharmaka als wertvoll erwiesen.

Weitere allgemein verwendete Einteilungen des essentiellen Hochdrucks sind die nach dem klinischen Verlauf und dem Schweregrad: "benigne - maligne Hypertonie" und nach der Stabilität des Blutdruckverhaltens: "labile - fixierte Hypertonie". Manche Autoren lehnen die letztere Unterscheidung ab, da sie "zu leicht zu therapeutischem Nihilismus verführe": Nach PAGE (328) ist "fixiert" keineswegs mit "unbeeinflussbar" synonym, so daß dieser Ausdruck nur dem Spontanverhalten des Hypertonus Rechnung trägt (s. a. LICHTLEN u. SCHAUB, 273 b).

Während nach GILLMANN (153) die labile Hypertonie eine bessere Prognose als die stabile Blutdruckerhöhung hat, ist dies nach MOELLER und Mitarb. (308) noch umstritten. - Gemeinsam mit DELIUS hat REINDELL (363, 364) den Begriff der hypertonen Regulationsstörung von den eigentlichen Hypertonien abgegrenzt und sie als einen Zustand definiert, der mit einer herabgesetzten Leistungsbreite des Kreislaufs und überschießender Volumenleistung oder Druckbelastung des Herzens einhergeht. Oftmals tritt dieses Bild erst unter Belastung in Erscheinung. Diese Zustände sind grundsätzlich rückbildungsfähig und können von einer normalen Kreislaufregulation wieder abgelöst werden. Die Abtrennung dieser Sonderform erscheint im Hinblick auf die therapeutischen Möglichkeiten (Beeinflussung ohne medikamentöse Behandlung allein durch Bewegungstherapie etc.) (REINDELL, KÖNIG, KLEPZIG u. SCHILDGE, 363) gerechtfertigt. Eine "gewisse Bereitschaft zur Entwicklung ernsthafter Krankheitszustände ist jedoch bei allen beginnenden und in ihrem Ausmaß schwankenden hypertonen Regulationsstörungen anzunehmen". Die Übergänge zur labilen Hypertonie sind fließend, und in der Literatur besteht offensichtlich keine Einigkeit,

ob und wie eine Abgrenzung vorgenommen werden soll. MOELLER und HEYDER (309), die an Hand des Patientengutes eines Jahrganges ihrer Klinik die Beziehungen zwischen labilen und stabilen Blutdruckerhöhungen untersuchten, unterscheiden zwischen labiler und stabiler Blutdruck-Erhöhung (diese mit konstanten Werten über 140/90) und unterteilen letztere nochmals in labile und fixierte Hypertonie. Die genannten Autoren kommen auf Grund der statistischen Auswertung ihres Materials zu dem Schluß, daß praktisch alle Patienten mit labiler Blutdrucksteigerung später einen stabilen Hochdruck entwickeln. Aus der gleichen Veröffentlichung ist zu entnehmen, daß bei Frauen die essentielle Hypertonie häufiger vorkommt als beim männlichen Geschlecht. Beim weiblichen Geschlecht ist der Verlauf gutartiger; größere Blutdrucklabilität ist mit stärkerer Tendenz zur spontanen Normalisierung verbunden. Weiterhin findet sich bei wesentlich längerer Latenzzeit eine im Vergleich zum männlichen Geschlecht um 5,4 Jahre längere Verlaufszeit der essentiellen Hypertonie bei der Frau. Die Entwicklung eines stabilen Hochdrucks aus dem labilen Stadium nimmt nach den genannten Autoren durchschnittlich 7-8 Jahre in Anspruch.

Die Begriffe "benigne" und "maligne" Hypertonie bzw. maligne Sklerose waren seit ihrer Prägung durch VOLHARD und FAHR (450) immer wieder Gegenstand eingehender Erörterungen. VOLHARD (450) hat 1949 seinen Standpunkt dahingehend präzisiert, daß "der renale, humorale Mechanismus grundsätzlich als maligne Hypertension zu bezeichnen ist, im Gegensatz zu dem nicht humoralen Mechanismus des roten Hochdrucks, der solange als benigne erscheint, als er die Nierenfunktion nicht in Mitleidenschaft zieht." Schon SARRE (380) hat damals dagegen eingewandt, daß die als *conditio sine qua non* geforderte Nierenbeteiligung nicht in jedem Falle einer

malignen Hypertension vorhanden zu sein braucht: "Es gibt also einen "malignen" blassen Hochdruck ohne renale Komponente (und andererseits chronische Nephritiden mit harmloser Blutdrucksteigerung)." HEINTZ (188) hat auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung im Jahre 1962 in einem Überblick über die maligne Hypertonie ebenfalls betont, daß es sich dabei um ein Krankheits-Syndrom handelt, für welches ein einheitliches pathologisch-anatomisches Substrat nicht anzunehmen ist. Unter 96 Fällen mit der klinischen Diagnose "Maligne Sklerose" fand sich post mortem nur in 17 % eine maligne Nephrosklerose mit den typischen Arteriolonekrosen. Nach HEINTZ (188) gehört zur vollen Ausprägung des Krankheitsbildes die charakteristische Symptomentrias: dauernde starke diastolische Hypertension, Retinopathia angiospastica und progrediente Niereninsuffizienz - jedoch braucht diese Symptomatik nicht in jedem Falle voll ausgeprägt zu sein. Eine maligne Hypertonie kann dann angenommen werden, wenn mindestens zwei der Kardinalsymptome nachweisbar sind. - Von anderen Autoren (BOCK, 52; LICHTLEN u. SCHAUB, 273 b) wird auch rasche Progredienz des gesamten Krankheitsbildes mit Entwicklung schwerer, vaskulärer Komplikationen als Kriterium einer malignen Verlaufsform der Hypertonie angesehen. HEINTZ (188) weist nachdrücklich darauf hin, daß es dazu sowohl bei primärem als auch bei sekundärem Hochdruck kommen kann. "Mit -benigne- und -maligne- bezeichnet man heute ganz allgemein den Schweregrad einer Hypertonie unabhängig von ihrer Ätiologie."

B) Zur Ätiologie und Pathogenese der essentiellen Hypertonie

Noch immer stellt die Diagnose einer essentiellen Hypertension in Ermangelung eindeutiger "positiver" Krankheitszeichen eine Diagnose "per exclusionem" dar (BOCK, 52). Obwohl nunmehr nach jahre- und jahrzehntelanger Forschung eine kaum noch überschaubare Fülle von Material und Ergebnissen vorliegt, obwohl verschiedene Faktoren gefunden wurden, die im Experiment eine Hypertonie auszulösen vermögen und die aus diesem Grunde vielleicht auch eine Rolle bei der Entstehung des menschlichen Hochdrucks spielen könnten, bleiben Ätiologie und Pathogenese unklar. Eine der prinzipiellen Schwierigkeiten, denen sich die Forschung gegenübersteht, ist die, "daß kein experimentelles Äquivalent für die menschliche Erkrankung bekannt ist" (GROSS, 170). - Aus der Fülle des klinisch-empirisch und experimentell gesicherten Materials sollen im Folgenden nur einige wesentliche Fakten unter Berücksichtigung neuerer Ergebnisse gebracht werden.

1) Heredität, Einfluß psychischer und exogener Faktoren

Gut gesichert erscheint die hereditäre Veranlagung zur Hochdruckerkrankung, welche schon lange bekannt ist. WOLLHEIM (465) berichtete 1962, daß unter seinen Hypertonikern in 44 % der Fälle eine familiäre Belastung in dem Sinne vorlag, daß entweder beide Eltern oder die Geschwister ebenfalls mit großer Wahrscheinlichkeit eine Hypertension hatten. Die entsprechende Zahl für die Normotoniker aus der gleichen Beobachtungszeit betrug nur 8,4 %. Diese Zahlenangaben stimmen mit anderen Beobachtungen gut überein, z. B. fanden PFLANZ und UEXKÜLL (338) bei einem allerdings wesentlich kleineren Krankengut für Hypertoniker hereditäre Belastung in 42,9%,

für Normotoniker in 7,3 %. Bei Belastung durch beide Elternteile betrug die Hochdruckhäufigkeit 70,5 %, bei Belastung durch nur einen Elternteil rund 50 % (WOLLHEIM, 465). SARRE (378 b) konnte deutliche Beziehungen zwischen dem Grad der hereditären Belastung und der Blutdruckhöhe, der Schwere des Krankheitsverlaufes und der Sterblichkeit aufzeigen. Über ähnliche Beobachtungen berichten auch SPERANSKY und BELJAEVA (396), die den Einfluß systematischer prophylaktischer und medikamentöser Maßnahmen auf den Verlauf der Erkrankung an 127 Hypertonikern untersuchten. - Vielfach wird angenommen, daß sich die hereditäre Belastung in einer erhöhten Ansprechbarkeit des Gefäßsystems auf vasokonstriktorische Reize äußert. Während von JABLONS (226) über eine deutlich verlängerte positive Reaktion im Angiotensin-Hauttest berichtet wird, fanden GOLDENBERG und Mitarb. (156) bei Hochdruckkranken einen im Vergleich zu Normotonikern verstärkten Blutdruckanstieg nach Injektion von Adrenalin bzw. Nor-Adrenalin. DOYLE und FRASER (101), welche die vaskuläre Empfindlichkeit unter Nor-Adrenalin-Infusion bei normotensiven Söhnen von Normo- und Hypertonikern untersuchten, stellten bei der zweiten Gruppe ebenfalls eine erhöhte vaskuläre Reagibilität fest. Derartige Befunde, welche eine im Vergleich zu Normotonikern konstitutionell andersartige Vasoreagibilität auf pressorische Substanzen oder exogene Reize annehmen lassen, sind jedoch nicht unbestritten. Für die im Cold-Pressure-Test z. B. von HEINECKER und Mitarb. (187) gefundene erhöhte Kreislaufempfindlichkeit, der auch in der amerikanischen Literatur (HOUSEL, 222) als diagnostischem Kriterium große Bedeutung beigemessen wird, konnten PFLANZ und UEXKÜLL (338) in ihrer Beobachtungsserie keinen Nachweis erbringen.

Immer wieder wurde auch die Bedeutung psychischer Faktoren hervorgehoben. In einer Übersicht erwähnt MECHELKE (298) als - mit psychoanalytischen Methoden gefundene -

Wesensmerkmale des essentiellen Hypertonikers vor allem "verdrängte und gehemmte Agressivität". PFLANZ und UEXKÜLL (338) bestätigten dies neuerdings an Hand ihres Krankengutes, betonen jedoch, daß es sich dabei nur um einen Teilaspekt des Gesamtproblems handle. Im Hinblick auf eine Überbetonung des Einflusses psychischer Momente hat schon FAHRENKAMP (117), der die Bedeutung dieser Faktoren 1926 in einer größeren Studie eingehend würdigte, betont, daß es seiner Meinung nach eine funktionelle Hypertonie in dem Sinne, "daß sie rein durch seelische Einflüsse ausgelöst werden könnte", nicht gibt. Ebenso wie er hat auch MECHELKE (298) hervorgehoben, daß eine konstitutionelle, ererbte Disposition zur Hochdruckerkrankung vorhanden sein müsse, auf deren Boden psychische Faktoren das Entstehen einer Hypertonie zu fördern vermögen: "Wahrscheinlich werden mehrere Faktoren gleichzeitig vererbt, die gemeinsam die Manifestierung der Hochdruckkrankheit fördern: der hohe Blutdruck mit seinen Folgeerscheinungen ist die somatische Seite, die veränderte Charakterstruktur (gesteigerte Antriebsimpulse bei verdrängter und gehemmter Agressivität) ist die psychische Seite eines Gesamtvorganges, von dessen Pathogenese wir letztlich nur sehr wenig wissen. Beide Seiten entwickeln sich aus der gleichen konstitutionellen Grundlage." - Von vielen Autoren wird konstatiert, daß Umwelteinflüsse, Milieufaktoren oder persönliche bzw. familiäre Konflikte eine zusätzliche Rolle bei Entstehung und Ausprägung der Hypertension spielen (JORES, 230; RESNICK, 365; SIEBECK, 386; SPERANSKY u. BELJAEVA, 396). Mit welcher Vorsicht jedoch allgemein gebräuchliche Vorstellungen über den Einfluß exogener, psychologischer und soziokultureller Faktoren auf die Hochdruckgenese überhaupt aufgenommen werden müssen, geht aus neueren Arbeiten von MOELLER (307) und PFLANZ (337) hervor. Lediglich der Einfluß reichlicher, hochkalorischer Nahrungszufuhr (Adipositas! DONTENWILL, 99; HOLTMEIER, 203;

MOELLER, 307; PFLANZ, 337) und des Kochsalzkonsums (s. u.) scheint gesichert. Die von ARNOLD (9), SIEBECK (386) und STURM (438) vertretene Ansicht, nach der eine Beziehung zwischen Infekten in der Anamnese der Patienten und Hochdruckhäufigkeit bestehen soll, wurde von PFLANZ und UEXKÜLL (338) zum Beispiel nicht bestätigt.

2) Elektrolythaushalt, Beziehungen zur NNR- und Nierenfunktion

Der schon länger bekannte gute therapeutische Effekt einer rigorosen Kochsalzrestriktion, welche von MARTINI (288; 289) und VOLHARD (457) in Deutschland besonders propagiert wurde, ließ immer wieder an Beziehungen zwischen dem Mineralhaushalt, der Kochsalzzufuhr und Hochdruck denken. Tatsächlich konnte DAHL (87) in großangelegten epidemiologischen Studien zeigen, daß essentielle Hypertonie bei Populationen und Gruppen mit hohem Salzkonsum häufiger in Erscheinung tritt als bei solchen mit niedriger Zufuhr von Kochsalz. Zusätzlich bestimmt nach DAHL (87) jedoch die individuelle Empfindlichkeit, wer einen Hochdruck bekommt und wer nicht. - Die engeren pathogenetischen Zusammenhänge zwischen Mineralhaushalt und genuiner Hypertension sind eingehend erforscht worden. Eine Übersicht über die sehr komplizierten Zusammenhänge findet sich bei MERTZ (304). Besonderheiten der Wasser- und Elektrolytausscheidung (gesteigerte Elektrolytclearance und Wasserdurese unter Belastung mit Kochsalzinfusion), die u. a. von COTTIER et al. (75) bei Hypertonikern beschrieben wurden, sind wahrscheinlich im wesentlichen druckabhängig und gleichen sich bei therapeutisch herbeigeführter Normotension aus. Das Mitwirken extrarenaler Mechanismen kann jedoch nicht als gänzlich ausgeschlossen gelten. Auf jeden Fall stellen die von COTTIER et al. (75) erhobenen Befunde ein gewichtiges

Argument gegen die These dar, bei der Hochdruckgenese spiele eine vermehrte Natrium-Retention eine Rolle. Nach MERTZ (304) ist weniger der Gesamtnatriumbestand als vielmehr dessen Verteilung im Organismus von Bedeutung. Nach FRIEDMAN und Mitarb. (129) hängt nämlich der unter noradrenergischer Kontrolle stehende Tonus der Gefäßmuskulatur vom Natriumkonzentrationsgefälle zwischen Innen- und Außenseite der glatten Muskelzelle ab. Zunahme des extra-intrazellulären Natriumkonzentrationsgradienten (bei normaler Ausgangslage der Elektrolytverhältnisse z. B. durch exzessiven Natriumverlust bewirkt) bedingt eine Herabsetzung, seine Abnahme eine Erhöhung des Gefäßmuskeltonus. Von LOSSE und Mitarb. (282) wurden nun in Plasma und Erythrozyten von essentiellen Hypertonikern tatsächlich Änderungen der Elektrolytverteilung gefunden (Abnahme des Natriumkonzentrationsgradienten), die sich gut in die FRIEDMAN'sche Theorie einfügen lassen. Auf Grund des Vergleichs mit den von GROSS und SCHMIDT (172) im Tierexperiment (Cortexonhochdruck bei Ratten) ermittelten Werten für die Aortenmuskulatur sowie Ergebnissen von TOBIAN et al. (444) nehmen LOSSE und Mitarb. (282) an, daß sich Parallelen zwischen Mineralgehalt von Erythrozyten und anderen Geweben ziehen lassen, - daß also ihre Befunde repräsentativ für die Verteilung des Mineral- und Wasserbestandes im hypertonen Organismus sind. GESSLER (143) konnte die Befunde von LOSSE und Mitarb. (282) bestätigen; er fand bei unbehandelten Hypertonikern einen erniedrigten Natrium-Gradienten bei normalem Kalium-Gradienten. Nach Blutdrucksenkung durch Chlorthalidon glich sich der Natrium-Gradient auf normale Werte aus, während der Kalium-Gradient über die Norm anstieg. Aus der differenten Ausgangslage der beiden Quotienten vor Therapiebeginn folgert GESSLER (143), wie auch MERTZ (304, 305), daß eine der möglichen Ursachen für essentiellen Bluthochdruck in einer Störung aktiver Natriumtransportsysteme - eventuell auf dem

Boden einer hereditären Anomalie -, bestehen könnte. MERTZ (304, 305) nimmt an, daß Natrium ein wichtiges Bindeglied für alle zum Hochdruck führenden Bedingungen darstellt.

Die Rolle des Kalium-Jons, welches unter verschiedenen Bedingungen im Tierexperiment in der Aorta (GROSS und SCHMIDT, 172) und auch in menschlichen Erythrozyten (LOSSE et al., 282) bei Hypertonikern in erhöhter Konzentration gefunden wurde, ist nach LOSSE et al. (282) und MERTZ (304) in ihrer Bedeutung für den Hochdruck des Menschen noch völlig unklar. Die in Fällen von schwerer und maligner Hypertonie beschriebenen niedrigen Serum-Kalium-Konzentrationen (DÉROT et al. 95; HILDEN et al., 196; LARAGH et al., 268;) werden in Beziehung zu einer bei diesen Formen nachgewiesenen gesteigerten Aldosteronproduktion oder -ausscheidung gesetzt (GENEST et al., 139; LARAGH et al., 269; VENNING et al., 449; WOLFF et al., 436), welche z. T. als sekundärer Aldosteronismus gedeutet wird. Bei unkomplizierter benigner Hypertonie ist die Aldosteron- und 17-Ketosteroidausscheidung normal (BIRKE, DUNER, v. EULER und PLANTIN, 42; COTTIER und Mitarb., 82; GIFFORD und Mitarb., 147). In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage nach einer Mitbeteiligung der Nebennierenrinde und insbesondere der Mineralcorticoide bei der Pathogenese der essentiellen Hypertonie. Übersichten zu diesem Problem finden sich bei GROSS (168, 169) und SCHWIECK (430). GROSS (168, 169) charakterisiert Aldosteron als ein Hormon, dessen Wirkung eher der Regulierung der Kationenverteilung in den Geweben des Organismus als lediglich der Förderung der Natriumrückresorption dient. Im Zusammenhang mit der FRIEDMAN'schen Theorie wäre daher eine Beeinflussung der Blutdruckregulation durch Wirkstoffe der NNR denkbar (GROSS, 168) und wird auch vielfach diskutiert. Immerhin ist die pressorische Wirkung der Catecholamine Adrenalin und Nor-Adrenalin beim Cortexonhochdruck der Ratte

(GROSS und LICHTLEN, 171) und beim Menschen nach DOGA-Behandlung (RAAB et al., 357) verstärkt. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch eine von BRACHARZ und Mitarb. (55) mitgeteilte Beobachtung, wonach in Hypertoniefällen mit erhöhter Aldosteronproduktion bei Therapieresistenz gegen eine Rauwolfia-Thiazid-Kombination durch Aldosteron-Antagonisten eine zusätzliche signifikante Blutdrucksenkung erzielt werden konnte.

Als besonders eindrucksvoll haben sich Erkenntnisse der letzten Jahre gezeigt, die Beziehungen zwischen dem Renin-Angiotensin-System der Niere und der sekretorischen Aktivität der NNR bei der Regulierung des Natriumstoffwechsels annehmen lassen. Übersichten über die pathogenetischen Zusammenhänge finden sich bei FRITZ und Mitarb. (131), GROSS (168), SARRE (379) und SCHWAB und Mitarb. (427). Nach Infusion von Angiotensin steigt beim Normotoniker die Aldosteronausscheidung an, die Natriumelimination nimmt ab; beim Hypertoniker kommt es zu vermehrter Aldosteron- und Natriumexkretion (BIRON et al., 47; GENEST et al., 139). Während die unterschiedliche Wirkung auf die Natriumausscheidung nicht eindeutig geklärt ist, lassen die anderen Befunde an eine stimulierende Wirkung des Renin-Angiotensin-Systems auf die Aldosteronproduktion in der NNR denken. JANACEK, TOBIAN et al. (227) sowie KOHLHARDT und Mitarb. (240) konnten in tierexperimentellen Studien Beziehungen zwischen Kochsalzzufuhr und sekretorischer Aktivität der juxtaglomerulären Zellen der Niere (Bildungsstätte des Renins) einerseits und zwischen Angiotensinzufuhr und Aktivität der Zona glomerulosa der NNR andererseits histochemisch nachweisen. GROSS und SCHMIDT (172) fanden nach Vorbehandlung mit Kochsalz und Cortexon in frischen Nierenextrakten hypertotonischer Ratten eine Verminderung des Gehaltes an pressorischen Substanzen. Ebenso nahm der juxtaglomeruläre Granulationsindex (als Maß für die Reninproduktion) und die

extrahierbare Menge an Renin nach künstlicher Stenose einer Nierenarterie im Tierexperiment in der kontralateralen Niere stark ab (JANACEK et al., 227). Das Auftreten eines sekundären Aldosteronismus bei Nierenarterienstenose wurde erst neuerdings von SCHWAB und Mitarb. (427) wieder beschrieben und eingehend diskutiert. - Es scheint also, daß das Renin-Angiotensin-System in einen Reglermechanismus zur Aufrechterhaltung von normalem Natriumbestand und dessen Verteilung im Organismus eingeschaltet ist: Renin-Angiotensin führt zur NNR-Aktivierung mit verstärkter Aldosteronproduktion und konsekutiver Natrium-Retention, welche wiederum zur Abnahme der Reninbildung führt usw. Bei einseitiger Nierenischämie (z. B. durch Stenose der A. renalis) ist der Reglerkreis gestört, es kommt zu dauernd gesteigerter Reninbildung und damit zur Ausbildung eines Circulus vitiosus. Wenngleich die vorgetragenen Tatsachen wahrscheinlich keine kausalen Beziehungen zur eigentlichen Pathogenese der essentiellen Hypertension haben, so sind sie doch in zweierlei Richtung beachtenswert:

1. kommt ihnen wahrscheinlich in manchen Fällen von schwerer oder maligner Hypertonie mit renalen Komplikationen die Bedeutung eines "permissiven" Faktors zu (GROSS, 172).
2. Wie schon ausgeführt, kann es jedoch auch bei Nierenarterienstenose oder -thrombose (DEROT et al., 95; SCHWAB et al., 427) zum Auftreten eines Hochdrucks mit sekundärem Aldosteronismus kommen.

Nun fanden ROBERTSON et al. (369) bei 70 % ihrer essentiellen Hypertoniker Anomalien der Nierengefäße ohne Stenosierung (multiple Arterien, frühzeitige Verzweigung). Bei Patienten mit sekundärem Hochdruck traten solche Anomalien in 40 % der Fälle auf, bei Normotonikern lediglich in 10 %. Die Autoren diskutieren, ob es in solchen Fällen auf dem Boden der anatomischen Abweichung von der Norm, welche als Ausdruck einer Entwick-

lungsstörung aufgefaßt wird, nicht zu einer ungenügenden Gefäß- und Blutversorgung einzelner Nierensegmente, also einer umschriebenen renalen Ischaemie, kommen könnte. Die Bedeutung einer segmentalen Durchblutungsstörung der Niere wird auch von DERRICK et al. (96) besprochen. Im Hinblick auf die vorangegangenen Ausführungen über die Beziehungen zwischen Niere, NNR und Mineralhaushalt bei essentieller Hypertonie erscheinen die Befunde von großem Interesse.

3) Nervale Regulation, Sympathisches Nervensystem und Brenzkatechinamine

Zahlreich sind auch Hypothesen und Theorien entwickelt worden, die das Wesen der essentiellen Hypertonie in einer zentralen Regulationsstörung suchten. Ohne im einzelnen darauf einzugehen, sei hier nur an die - erst kürzlich wieder von Sarre (378 a) und WOLLHEIM (465) mitgeteilte - Tatsache erinnert, daß bei Hypertonikern nach Herzinfarkt oder Apoplexie in einer ganzen Reihe von Fällen stabile und dauerhafte Blutdrucksenkung auf normales Niveau auftritt. "Es muß sich also um eine Umregulation auf ein neues Blutdruckniveau handeln" (SARRE, 1962). Die genannten Autoren betonen jedoch ausdrücklich, daß der ganze Vorgang in seinem Wesen noch völlig ungeklärt ist.

VOLHARD (450, 451) hat 1948/49 in einer umfassenden Theorie eine Änderung der nervalen Blutdruckregulation bedeutenden Anteil an der Hochdruckpathogenese beigemessen. Er sprach von einem zentrogen bewirkten, aber vaskulär bedingten oder verursachten Hochdruck und sah in einer Elastizitätsminderung der dehnungsempfindlichen Gefäßabschnitte des Blutdruckzügler-Apparates im Carotissinus die Ursache für eine "Erhöhung der Reizschwelle" der depressorischen Nerven. Dabei dachte er an eine konstitutionelle Minderwertigkeit des Gefäßsystems bei Hypertonikern, welches auf eine verstärkte

sympathicotone Ausgangslage mit bleibenden, z. T. organischen Spannungs- und Wandveränderungen reagiert; dafür nahm er eine Hypertrophie elastischer und verstärkten Einbau kollagener Elemente in die Gefäßwand an. Nach BÖGER und WEZLER (53) kann es auch durch Tonusverlust der glatten Gefäßmuskulatur in den elastischen Gefäßen zu einer Minderung der Dehnbarkeit kommen. - Nach VOLHARD's (451) Vorstellungen beginnt die essentielle Hypertonie als labiler Minutenvolumen-Hochdruck unter dem Einfluß der verschiedensten Erregungszustände (sympathicotone Ausgangslage) und führt später mit abnehmendem Depressoren-Tonus infolge Erhöhung ihrer Reizschwelle zu einem neuroregulatorisch bewirkten Elastizitäts-Widerstandshochdruck. - Wenn auch dieser Theorie die allgemeine Anerkennung zunächst versagt worden ist, so sind doch in den letzten Jahren Befunde veröffentlicht worden, die zu ihren Gunsten sprechen: ENESCU et al. (105) fanden in ihrer Untersuchungsreihe (124 essentielle Hypertoniker aller Schweregrade, 42 Normotoniker) mit den Methoden von BÖGER-WEZLER (53) und BROEMSER-RANKE in den frühen Stadien vorherrschend Minutenvolumen-Hochdruck und erst in den späteren Stadien einen Anstieg der elastischen und peripheren Widerstände; sie betonen die Übereinstimmung mit den von VOLHARD (450, 451) geforderten Verlaufsabschnitten bei der Hochdruckmanifestierung. Auch SIEDECK und Mitarb. (388) sind der Ansicht, in ihren mit der ophthalmodynamischen Methode von HAGER (176) vorgenommenen Untersuchungen eine Unterstützung der VOLHARD'schen Theorie gefunden zu haben. Sie messen einer zunächst funktionellen Dehnbarkeitsminderung im Bereich der A. carotis interna als Vorstadium der essentiellen Hypertonie erhöhte Bedeutung bei. - Änderungen in der Funktion des depressorischen Blutdruckzüglerapparates, auf dessen Bedeutung auch SCHMIDT (410) in einer Übersicht hingewiesen hat, wurden in den letzten Jahren ebenfalls beschrieben. McCUBBIN, GREEN und PAGE (86) fanden 1956

bei Hunden mit renaler Hypertonie im chronischen Stadium durch Ableitung von Elektroneurogrammen vom isolierten, perfundierten Carotissinus, daß im Vergleich zu normotonen Kontrolltieren wesentlich höhere Perfusionsdrucke nötig waren, um Aktionspotentiale der Pressorezeptoren zu erhalten. Selbst bei sehr hohen Perfusionsdrücken waren bei den hypertonen Tieren nur intermittierende und ungleichmäßige Entladungen zu registrieren. Noch interessanter erscheinen die von HAUSS und SCHMITT (182) im Jahre 1961 veröffentlichten Befunde, denen zufolge sich in Elektroneurogrammen des Carotissinus bei menschlichen Hypertonikern im Vergleich zu Normotonikern ebenfalls ein impulsarmes Aktionsstrombild zeigte. Es scheint also, daß bei länger bestehender Hypertonie die Reizschwelle der Depressoren tatsächlich erhöht ist - daß die Pressorezeptoren sich an höhere Druckwerte adaptiert haben. Ein solcher Mechanismus könnte im chronischen Stadium einer arteriellen Hypertension dieselbe tatsächlich unterhalten und zu einer "adaptativen Fixierung" (HOLTZ, 208) führen. Auf diese Möglichkeit weist weiterhin die schon länger bekannte Tatsache hin, daß es nach Beseitigung der Ursache eines symptomatischen Hochdrucks nicht in jedem Falle zur Blutdrucksenkung auf normale Werte kommt. Dies läßt sich u. a. auch aus mehreren neueren Arbeiten entnehmen (HALLWACHS, 177; HEBERER et al., 183; LINDER et al., 275). Der Aktivitätszustand des sympathischen Nervensystems, dessen Kontrolle der Tonus der glatten Gefäßmuskulatur untersteht, ist naturgemäß Gegenstand intensiver Forschungsarbeit im Hinblick auf die Hochdruckgenese gewesen. Auch VOLHARD (451) hatte schon in seiner Theorie einer erhöhten sympathicotonen Ausgangslage für die frühen, labilen Stadien der essentiellen Hypertonie eine gewisse Bedeutung beigemessen. Seit der Entdeckung v. EULER's (110, 111), daß der Überträgerstoff der sympathischen Nerven "Sympathin" mit Nor-Adrenalin identisch ist, hat sich das Interesse vieler Untersucher der Aufklärung

des Stoffwechsels und der Funktion der Catecholamine zugewandt, zu denen im allgemeinen außer Nor-Adrenalin und Adrenalin auch Dopamin (Hydroxytyramin) hinzuge-rechnet wird. Die Ergebnisse dieser Arbeiten haben sich jedoch nicht nur in einer Hinsicht als fruchtbar erwiesen. Neben ihrem Beitrag zur Aufklärung der Hochdruck-genese haben sie ihre besondere Akzentsetzung durch die in den letzten 10 - 15 Jahren erzielten Fortschritte auf dem Gebiete der medikamentösen Hypertonie-Behandlung erfahren: kommen doch alle modernen Antihyper-tensiva auf dem Wege über eine Einflußnahme auf den Funktionszustand des sympathischen Nervensystems, und damit u. a. durch Beeinflussung des Catecholaminstoff-wechsels bzw. der Freisetzungs- und Bindungsmechanismen der Brenzkatechinamine im Gewebe, zur Wirkung. Es sei hier zunächst nur ein kurzerÜberblick über die Bezie-hungen zwischen essentieller Hypertonie und Catechol-aminen gegeben. HOLTZ (208) hat auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung im Jahre 1962 darüber berichtet.

Theoretisch kann eine Präponderanz des sympathisch-noradrenergischen Systems bei der Kreislaufregulation über folgende Wege zustandekommen:

1. erhöhte Reagibilität der Erfolgsorgane bei Erregung der efferenten Nerven bzw. bei humoral zur Wirkung gelangenden Sympathicomimetica,
2. vermehrte Aktivität der sympathischen Zentren bzw. der efferenten Bahnen mit erhöhter Produktion an Überträgerstoff,
3. verlängerte oder verstärkte Wirkung freigesetzter Transmitter-Substanz (Nor-Adrenalin, Arterenol) in-folge unzureichender, z. B. enzymatischer Inaktivie-rung. -

Letztere Theorie wurde von MENDLOWITZ et al. (302) vertreten, die einen hereditär bedingten Mangel an dem spezifischen Enzym Catechol-o-methyltransferase (COMT)

zur Diskussion stellten. SJOERDSMA (389) wies jedoch in vergleichenden Untersuchungen bei Normo- und Hypertonikern mit Infusionen von d-Isoproterenol (= spezifisches Substrat der COMT) und Bestimmung der Ausscheidung des Metaboliten 3-methoxy-Isoproterenol im Harn nach, daß bei essentieller Hypertonie ein COMT-Defizit nicht besteht. - Die von einer ganzen Reihe von Autoren gefundene erhöhte Vasoreagibilität auf Arterenol oder Adrenalin bei Hochdruckkranken bzw. beim experimentellen Hochdruck wurde bereits früher erwähnt (BIRKE et al., 46; DOYLE und FRASER, 101; GOLDENBERG et al., 156; GORDON et al., 161; MENDLOWITZ et al., 301). Die Befunde sind jedoch uneinheitlich und werden von anderer Seite bestritten (s. GROSS, 170). Die Möglichkeit einer erhöhten Aktivität des sympathischen Nervensystems mit konsekutiver Vermehrung der Arterenol-Ausschüttung an den sympathischen Nervenendigungen ist durch Bestimmung der Catecholamine im Blut und durch Messung der Brenzkatechinaminausscheidung im Urin einschließlich der Hauptmetaboliten vielfach untersucht worden. - HOCHULI (198) fand im Blutplasma von essentiellen Hypertonikern - ebenso wie bei schwerer Praeeklampsie - keine signifikanten Abweichungen von den Normalwerten für Adrenalin und Nor-Adrenalin. Von SCHÜMANN (418) wird angegeben, daß sich in Phäochromozytom-Fällen hingegen erhöhte Brenzkatechinamin-Mengen nachweisen lassen. Die Bedeutung der Bestimmung des Blutcatecholamingehaltes ist jedoch ohnehin nicht sehr groß, "da sie nur die im Augenblick der Blutentnahme vorliegende Sekretionsgröße angibt, während die Bestimmung im Harn summarisch die 24-Std.-Sekretion bzw. -Ausscheidung erfaßt" (SCHÜMANN, 418). Dieses Verfahren ist nun auch in vielen Untersuchungen angewandt worden und hat inzwischen - abgesehen von den Studien zur Pathogenese der essentiellen Hypertension - in der Klinik eine wichtige Funktion bei der Diagnostik des Phäochromozytoms erlangt - der einzigen Hochdruck-

form, bei der die Hypertonie eindeutig auf vermehrte Produktion und Freisetzung von Brenzkatechinaminen zurückgeführt werden kann. Im Gegensatz zum Nebennierenmark, in dem das Verhältnis Adrenalin/Nor-Adrenalin 3:1 beträgt, findet sich im normalen 24-Std.-Harn überwiegend Nor-Adrenalin. Nach BIRKE et al. (46) beträgt die Nor-Adrenalinausscheidung bei Normotonikern durchschnittlich $27 \mu\text{g}/24^{\text{h}}$, die Adrenalin-Ausscheidung $3,5 \mu\text{g}/24^{\text{h}}$. Es darf als gesichert angesehen werden, daß die ausgeschiedenen Mengen an Arterenol überwiegend auf die Brenzkatechinamin-Freisetzung an den sympathischen Nervenendigungen zurückzuführen sind (HOLTZ, 208). Die obere Grenze der Tagesausscheidung an Gesamt-Catecholaminen (Adrenalin + Nor-Adrenalin) wird von HOLTZ (208) und SCHÜMANN (418) mit $50 \mu\text{g}/\text{die}$ angegeben. Andere Autoren nehmen sie mit $80 - 100 \mu\text{g}/\text{die}$ an (CROUT et al., 85; RITZEL u. HUNZINGER, 368). Die Ergebnisse bei essentieller Hypertonie sind nicht einheitlich: RITZEL und HUNZINGER (368) fanden bei ihren Hypertonikern eine statistisch signifikante, leicht vermehrte Arterenol-Ausscheidung, CROUT, PISANO und SJOERDSMA (85) sahen sie unter 114 Hochdruckkranken nur in zwei Fällen; der Durchschnittswert zeigte keine Abweichungen von den Befunden bei Normotonikern. HOLTZ (208), der ein Untersuchungsmaterial von mehr als 1000 Fällen überblickt, gab an, daß in $15 - 20 \%$ der essentiellen Hypertoniker ein vermehrter Brenzkatechinamin-Gehalt im 24-Std.-Harn gefunden wird. Von ihm stammt die folgende Tabelle:

Normal	5 - $50 \mu\text{g}/24 \text{ Std.}$
Essentielle Hypertonie	50 - $100 \mu\text{g}/24 \text{ Std.}$ (15-20%)
Phaeochromozytom (Verdacht)	100- $200 \mu\text{g}/24 \text{ Std.}$ (3- 4%)
Phaeochromozytom	über $200 \mu\text{g}/24 \text{ Std.}$ (1,6 %)

ARMSTRONG und McMILLAN (12) wiesen 1957 erstmals 3-methoxy-4-hydroxy-Mandelsäure (Vanillinmandelsäure, MHMS) im Harn von gesunden Versuchspersonen nach.

Sie gilt heute als das quantitativ wichtigste Abbau- und Ausscheidungsprodukt (SCHÜMANN, 418) und stammt zum größten Teil aus dem Stoffwechsel des endogenen Nor-Adrenalins. Die Normalwerte betragen durchschnittlich 2-6 mg/24 Std. (ARMSTRONG und McMILLAN, 12; CROUT, PISANO und SJOERDSMA, 85; KATHRI, 233; RITZEL und HUNZINGER, 368; SCHMIDT und HENNING, 411; v. STUDTNITZ, 436). Eindeutig erhöhte Werte finden sich beim Phäochromozytom-Hochdruck (ARMSTRONG und McMILLAN, 12; CROUT et al., 85; KATHRI, 233), so daß die Bestimmung der MHMS-Exkretion im 24-Std.-Harn neben der Brenzkatechinaminbestimmung in der Diagnostik der Nebennierenmarkstumoren inzwischen einen festen Platz gefunden hat. In seltenen Fällen ist die Vanillinmandelsäure bei Carcinoid-Patienten im Harn leicht vermehrt oder an der oberen Normgrenze nachweisbar (z. B. SCHMIDT et al., 412). - Bei essentieller Hypertonie fanden v. STUDTNITZ (436) und KATHRI (85) in 23 % bzw. 37 % der Patienten vermehrte Ausscheidung. Diese Befunde stehen in relativ guter Korrelation mit dem von HOLTZ (208) angegebenen Prozentsatz eines erhöhten Catecholamingehaltes im 24-Std.-Urin (s. o.).

Die Bestimmung anderer Metaboliten der Brenzkatechinamine Adrenalin und Nor-Adrenalin ergab z. B. für die o-methylierten Produkte Metanephrin und Normetanephrin Normalwerte unter 1 mg/die (ZBINDEN, 468). Signifikante Unterschiede zwischen Normo- und Hypertonikern bestehen nicht (ARMSTRONG und McMILLAN, 12) - was im übrigen ebenfalls gegen einen hereditären COMT-Mangel spricht.

Von Interesse sind auch Untersuchungen, in denen die Catecholamin-Ausscheidung in Ruhe und bei aufrechter Körperhaltung vergleichend gemessen wurde. V. EULER et al. (112) stellten in Kipptisch-Versuchen unter der orthostatischen Belastung eine um das zweifache erhöhte Nor-Adrenalin-Exkretion fest und deuteten sie als Resultat einer reflektorischen Aktivierung des

vasomotorischen Systems mit dem Ziel, eine Blutdrucksenkung zu vermeiden.

Während BIRKE et al. (46) auf Grund ihrer Befunde bei Hypertonikern eher eine gehemmte orthostatische Reflexerregbarkeit annahmen, konnten KUSCHKE und HERZER (263 a) dies in ihrem Untersuchungsgut nicht bestätigen. In Kipptischversuchen fanden sie bei der Mehrzahl der Hypertoniker keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Brenzkatechinamin-Ausscheidung und schlossen daraus, daß die essentielle Hypertonie nicht allgemein mit einer Minderung der orthostatischen Reflexerregbarkeit des sympathischen Nervensystems einhergeht. Sonderten sie die juvenilen Hypertoniker aus dem Gesamtkollektiv aus, so zeigte sich in diesen Fällen eine erhöhte Catecholamin-Exkretion in der Orthostase, d. h. eine gesteigerte Reflexerregbarkeit bestände demnach gerade bei den Patienten, bei denen VOLHARD (450, 451) die erhöhte sympathicotone Ausgangslage angenommen hatte: beim juvenilen Hypertonus. Zweifellos sind jedoch Überprüfungen an einer größeren Zahl von Patienten erforderlich, bevor hierzu endgültig Stellung bezogen werden kann.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß in einem Teil der Fälle von essentieller Hypertonie (ca. 20 - 30 %) offenbar eine vermehrte Produktion an sympathischer Transmittersubstanz mit konsekutiver Mehrausscheidung des Ausgangsproduktes und seines Hauptmetaboliten besteht, welche als Ausdruck einer vermehrten Aktivität des sympathischen Nervensystems aufgefaßt werden kann. Mc GOODALL und BOGDONOFF (159) haben 1961 zwei solcher Fälle, bei denen klinisch-manifeste Überaktivität des sympathischen Systems mit Hypertonie und erhöhter Nor-Adrenalinausscheidung einherging, eingehend beschrieben und diskutiert. Sie kamen zu dem Schluß, daß bei ihrem Patienten - wahrscheinlich auf Grund von langanhaltendem psychischem "stress" - ein zentral erhöhter

Sympathicotonus für das Krankheitsbild verantwortlich zu machen war. Obwohl dies sicherlich nur für eine begrenzte Zahl der essentiellen Hypertoniker zutrifft, zeigt sich doch, daß dem sympathisch-arterenergischen Nervensystem eine pathogenetische Rolle zukommen kann. Diese Ansicht erhält eine weitere Stütze durch zwei von KRAUPP und Mitarb. (247) im Jahre 1961 mitgeteilte Fälle, bei denen Hochdruckkrisen mit einer klinischen Symptomatik verbunden waren, welche einer anfallsartigen Erregung hypothalamischer Zentren entsprachen, und bei denen interessanterweise Sympatol (1-(4-Hydroxyphenyl)-2-methylaminoäthanol) oder Synephrine) im Harn vermehrt ausgeschieden wurde. Die mögliche Bedeutung sympathischer Zentren in der Hochdruckpathogenese wurde auch von HOLTZ (208) erwähnt.

Die vorangegangenen Ausführungen, die nur einen Ausschnitt aus der umfangreichen Forschungsarbeit der letzten 10 - 20 Jahre geben konnten, sollten zeigen, wie vielfältig sich endogene und exogene Momente in der Genese der arteriellen Hypertension verflechten. Manche dieser Faktoren können wahrscheinlich in einem Teil der Fälle durchaus ursächlich für das krankhafte Geschehen verantwortlich sein, wenngleich nach dem Stand der heutigen Kenntnisse die sogenannte essentielle Hypertonie sich sicherlich nicht auf eine einzige Ursache zurückführen läßt. PAGE (328) hat in seiner "Mosaiktheorie" versucht, die Vielzahl der möglicherweise mitwirkenden (neurogenen, endokrinen, kardiovaskulären und renalen) Mechanismen aufzuzeigen und nebeneinanderzustellen. Nach seiner Meinung bedeutet die Dominanz eines "Teilfaktors" nicht die Ausschaltung sämtlicher anderen Faktoren: die "sekundären Faktoren" stehen mit jenen im Gleichgewicht und können

im Laufe der Zeit selbst dominieren. "Die entscheidende Größe für die Regulation des Blutdrucks ist jedoch der örtliche Blutbedarf der Gewebe. Ihr gemeldeter Bedarf an Blut bestimmt das Blutdruckniveau und die Mechanismen, durch die es reguliert wird. Die Einstellung der die Organdurchblutung regulierenden Mechanismen und ihre Änderungen können in entscheidender Weise auf lange Sicht das durchschnittliche Blutdruckniveau beeinflussen. Somit stellt die arterielle Hypertonie die Resultierende einer Konstellation von Teilfaktoren dar, von denen einer oder auch keiner dominierend ist."

0) Therapie

1) Allgemeine Gesichtspunkte

Erst mit der Entwicklung der modernen Antihypertonika ist in neuerer Zeit eine wirksame, medikamentöse Hochdrucktherapie möglich geworden. In den Jahren vor 1950 stand außer der Applikation von sedierenden Medikamenten und - in erster Linie - der kochsalzarmen Diät keine andere Behandlungsart zur Verfügung, die eine Blutdrucksenkung herbeizuführen vermochte, obwohl auch damals schon Therapievorschläge in großer Zahl veroffentlicht wurden. KYLIN (264) empfahl in seinem im Jahre 1930 erschienenen Buch "Die Hypertonie-Krankheiten" neben Ruhekuren, Sedativa und kochsalzarmer Diät parenterale Kalk-Atropin-Medikation unter dem Gesichtspunkt, "daß eine normale Gleichgewichtslage zwischen Vagus und Sympathicus erhalten wird". Weiterhin sollten Schwefelinjektionen, Rhodankalium, Ergotamin und Extrakte aus Leber oder Sexualdrsen wirksam sein.

MARTINI (288), dem wir die Schaffung klarer Kriterien für die Beurteilung der hypotensiven Wirkung eines Pharmakons verdanken, zeigte 1938, daß alle damals von verschiedenen Autoren empfohlenen Antihypertensiva einer kritischen Prüfung ihrer Wirksamkeit nicht standhielten. Er schrieb: " S a l z f r e i e E r n  h - r u n g des Hypertonikers ist zwar schwierig durchzuführen, stellt jedoch gemeinsam mit der Beruhigung und Ordnung der Lebensführung und der seelischen Haltung bisher das e i n z i g e H e i l v e r f a h - r e n dar, welches eine tatsächliche Wirksamkeit besitzt." Gemeinsam mit VOLHARD (288, 289, 452) hat er sich um die Einführung und Verbreitung dieser Behandlungsart in Deutschland große Verdienste erworben.

Noch im Jahre 1949 findet sich bei SIEBECK (386) kein Hinweis auf die Möglichkeit einer spezifischen, medikamentösen Hochdrucktherapie.

SARRE (380) berichtete im gleichen Jahr über erste größere Erfahrungen an einem Krankengut von 38 Hypertonikern, die sich einer chirurgischen Behandlung (Sympathektomie) unterzogen hatten. Die chirurgische Therapie (Sympathektomie), die während einiger Jahre als die einzig wirkungsvolle Form der Hochdruckbehandlung erschien (BERGLUND, 37), ist inzwischen wieder in den Hintergrund getreten (BICKEL, 44; HOEBLER, 216; SPUEHLER und Mitarb., 397). Lediglich in einzelnen Fällen von schwerster - insbesondere juveniler, maligner - Hypertonie gilt sie auch heute noch als indiziert (HANTSCHMANN, 178; HAUSS und LOSSE, 181). Selbstverständlich jedoch ist die Nieren- und Nebennierenchirurgie bei einem Teil der sekundären Hochdruckformen die Therapie der Wahl (siehe hierzu HARTENBACH, 180; LINDER, 275 a und b).

Über die medikamentöse Therapie schrieb SARRE (380) 1949 einleitend: "Die Behandlung des wichtigsten Gliedes in der Ursachenkette der Hypertonie ist unbefriedigend. Blutdrucksenkende Mittel hat man vielfach versucht. Sie wirkten entweder zu schwach oder zu kurz, oder wenn sie stark und lang wirkten, wie etwa das Doryl, so erzeugten sie Übelbefinden oder Kollaps." Immerhin wurden damals mit den dihydrierten Mutterkornalkaloiden (Hydergin) Stoffe in die Hochdrucktherapie eingeführt, mit welchen sich mäßige Blutdrucksenkungen erzielen ließen. Wenn sie auch inzwischen aus der eigentlichen Behandlung der Hypertonie durch die Entwicklung der modernen Antihypertensiva verdrängt worden sind (ARNOLD, 9; McMICHAEL, 306), so werden sie doch zur Behebung der subjektiven Beschwerden (Kopfschmerzen etc.) vielfach noch angewandt (BAYER und WOLTER, 28); schon SARRE (380) hat darauf hinge-

wiesen, daß die mit dem Hochdruck verbundene subjektive Symptomatik unter Hydergin-Therapie in einem hohen Prozentsatz der Fälle auffällig gebessert wird.

Anfang der fünfziger Jahre lagen bereits eine ganze Reihe von Arbeiten über die Erfahrungen mit Ganglienblockern, Rauwolfia-Alkaloiden und Hydrazinophthalazinen vor (z. B. ARNOLD und BOCK, 11; CAMPBELL et al., 71; ESSELIER et al., 108; McMICHAEL, 306) - und inzwischen steht nun dank der Einführung von Guanethidin, Alpha-Methyl-Dopa und den Saluretika ein reichhaltiges Spektrum antihypertensiv wirkender Medikamente zur Verfügung, die bei richtigem Einsatz in nahezu allen Fällen zu ausreichender Blutdrucksenkung führen können.

"... so far I can see, there ist practically no hypertension, which cannot be reduced to normal levels by the use of these substances. Blood vessels right through to the very last stages of hypertension are still capable of dilatation..." (McMICHAEL, 306).

Monoamin-Oxydasehemmer (Prototyp: Marsilid), die einige Jahre lang als Antihypertensiva verwandt worden sind, haben bis jetzt wegen einer in vielen Fällen beobachteten Lebertoxizität und einer vornehmlich orthostatischen Wirkungsweise noch keine allgemeine Anwendung gefunden. Es steht jedoch zu erwarten, daß bei entsprechender Weiterentwicklung dieser Stoffklasse Drogen gefunden werden, welche mit Erfolg in der Hochdruckbehandlung eingesetzt werden können. Nicht zuletzt im Hinblick auf die z. T. beträchtlichen Nebenwirkungen der zur Zeit gebräuchlichen Medikamente erscheint die klinische Erprobung neu entwickelter Substanzen sehr wichtig.

Wann ist der Einsatz der antihypertensiven Medikamente gerechtfertigt, welche Ergebnisse können und sollen erzielt werden, welche Mechanismen liegen ihrer Wirkung zugrunde ?

Übersichten zur Klinik der Hochdrucktherapie finden sich bei ARNOLD, 5; ARNOLD und BOCK, 11; BAYER, 28; BICKEL, 44; BOCK, 51, 52; HANTSCHMANN, 178; HAUSS und LOSSE, 181; MOESCHLIN, 310 und STAUB, 431, zur Pharmakologie der blutdrucksenkenden Substanzen bei HOLTZ, 204; KRONEBERG, 244 und PLUMMER, 355.

Da die Therapie der essentiellen Hypertonie nur eine "symptomatische" sein kann, erscheint es umso wichtiger, vor Behandlungsbeginn alle bekannten sekundären Hochdruckformen auszuschließen, um diese einer kausalen Therapie zuzuführen. Die Bedeutung einer sorgfältigen Diagnostik wird demgemäß auch von allen genannten Autoren hervorgehoben. Insbesondere finden sich zahlreiche Hinweise darauf, daß neben den schon länger bekannten zum Hochdruck führenden Nierenerkrankungen (chronische Glomerulonephritis, Cystenniere usw.) auch die chronische rezidivierende Pyelonephritis in einem relativ hohen Prozentsatz der Fälle verantwortlich für das Bestehen einer Hypertonie ist. SARRE (380) fand sie in 6,1 % des Sektionsmaterials von angeblich "essentiellen" Hypertonien. HALLWACHS (177) gibt die Hypertoniehäufigkeit bei chronischer Pyelonephritis mit 44 % an. Hier ist mit der Nephrobiopsie, über deren Ergebnisse erst neuerdings KUHLMANN (257) wieder berichtete, ein wichtiges, neues diagnostisches Hilfsmittel geschaffen worden. -

Weiterhin scheinen Stenosen der A. renalis häufiger vorzukommen, als man ursprünglich angenommen hat. In vielen der neueren Arbeiten wird daher einer eingehenden Diagnostik unter Zuhilfenahme der Nierenangiographie bzw. Aortographie sowie der Radioisotopen-Nephrographie und getrennter Nierenfunktionsprüfung großer Wert beigemessen (HALLWACHS, 177; HEINTZ und RENNER, 189; HOUSEL et al., 222; KINCAID und DAVIS, 234; PAGE, 328). Bei sorgfältiger Auskultation des Abdomens

und der Flanken lassen sich bei einem Teil dieser Kranken Stenosegeräusche nachweisen, welche zur richtigen Diagnose führen können (BOCK, 51, 52; HOUSEL et al., 222). Die Auskultation sollte daher immer vor Durchführung der z. T. doch umfangreichen und eingreifenden anderen diagnostischen Maßnahmen geübt werden.

Weitere Voraussetzungen für die Einleitung einer blutdrucksenkenden Behandlung sind häufige, möglichst unter verschiedenen Bedingungen im Liegen und im Stehen vorgenommene Blutdruck-Messungen (BOCK, 51, 52). Dies sowohl im Hinblick auf die normalerweise schon vorhandenen physiologischen Blutdruckschwankungen (auf die PIERACH (344) besonders hingewiesen hat), als auch im Hinblick darauf, daß bei nur einmaliger Messung stark erhöht gefundene Werte sich häufig bei den folgenden Kontrollen nicht bestätigen lassen. Die im Einzelfall anzuwendenden therapeutischen Maßnahmen können aber nur richtig eingesetzt werden, wenn das "individuelle" Blutdruck-Niveau nach längerer Überprüfung eindeutig feststeht. Es sei hier nur die z. B. bei Klinikaufnahme oftmals zu findende "Eintags-Hypertonie" erwähnt, die sich in der Folgezeit nicht wieder nachweisen läßt.

Ziel der antihypertensiven Therapie ist grundsätzlich die S e n k u n g des erhöhten Blutdrucks - und insbesondere des diastolischen Druckes - (HAUSS und LOSSE, 181; MOESCHLIN, 310) auf n o r m o t o n e Werte und damit die Verhinderung der den Hypertoniker bedrohenden cerebralen, cardialen und renalen Komplikationen (BICKEL, 44; HANTSCHMANN, 178). Bei den schweren Hochdruckformen sind "drastische" Drucksenkungen erforderlich (PAGE, 327); dabei zeitweilig auftretende Unverträglichkeitserscheinungen müssen, vor allem zu Beginn der Therapie, in Kauf genommen werden (ARNOLD, 5; SCHNIDER, 413). Normotension sollte nicht nur im S t e h e n sondern auch im L i e g e n

herbeigeführt werden (PAGE, 327), und dieses Ziel ist bei richtigem Einsatz der Medikamente sowie entsprechender individueller Dosierung auch bei einem Großteil der Hypertoniker erreichbar. Der Begriff des "Erfordernishochdruckes", welcher lange Zeit der Durchführung einer antihypertensiven Therapie in vielen Fällen im Wege gestanden hat, läßt sich in seiner ursprünglichen Konzeption heute nicht mehr aufrecht erhalten (BOCK, 51, 52; SARRE, 380), da die Erfahrungen mit der modernen Hochdruckbehandlung in den letzten Jahren gezeigt haben, daß auch starke Drucksenkungen ohne nennenswerte Einschränkung der cerebralen, cordialen und renalen Funktion übertragen werden können. Als Kontraindikationen gelten heute nur noch schwere Niereninsuffizienz mit deutlich erhöhtem Aest-N sowie eine weit fortgeschrittene allgemeine Arteriosklerose (BOCK, 51, 52; MOESCHLIN, 310). In solchen Fällen können - insbesondere bei brüsker Blutdrucksenkung - Komplikationen (Apoplexien, Stenokardien, Infarkte, Verschlechterung der Nierenfunktion) entstehen, die den Sinn der Behandlung in Frage stellen. PIERACH (344) hat in diesem Zusammenhang den Begriff der "relativen Hypotonie" geprägt. BERNSMEIER und GOTTSTEIN (39) weisen darauf hin, wie sehr die "kritische" Größe des arteriellen Mitteldruckes, bei deren Unterschreitung die Hirndurchblutung nicht mehr genügend gewährleistet ist, vom Zustand des Gefäß-Systems abhängt. ZUELCH (477), der die Begriffe des "Blutdruckabfall-" und "Blutdruck-Anstieg-Insultes" geprägt hat, betont ebenso wie BERNSMEIER und GOTTSTEIN (39), daß es keine allgemeingültige, scharfe Grenze des Mitteldruckes und auch keine feste Relation zwischen dem Ausmaß einer Drucksenkung und dem Abfall der Hirndurchblutung gibt. Daraus ist abzuleiten, daß in der Hochdrucktherapie bei bereits bestehender schwerer Arterio-

sklerose zu r a s c h e und zu s t a r k e Blutdrucksenkungen zu vermeiden sind und in einigen Fällen leicht erhöhte RR-Werte in Kauf genommen werden müssen (BOCK, 51, 52; JACKEROD und SPÜHLER, 228). Eine antihypertensive Therapie ist jedoch g r u n d - s ä t z l i c h in der weitaus größten Zahl der Fälle indiziert. Ob dabei Medikamente eingesetzt werden müssen, hängt unter anderem auch von der Prognose der einzelnen Hochdruckformen ab. Diese zu kennen und im Einzelfalle richtig einzuschätzen, ist für den Arzt, dem die modernen Antihypertensiva in die Hand gegeben werden, von großer Bedeutung; ist ihr Einsatz doch - wie schon betont - in vielen Fällen mit mehr oder weniger schweren Nebenwirkungen verbunden. Eine Übersicht hierzu geben HOLTMEIER und Mitarb. (206).

Auf die gute Prognose der benignen Hypertonie beim weiblichen Geschlecht, welche den Einsatz der stark wirkenden Hypotensiva im höheren Alter kaum erforderlich macht, wurde bereits hingewiesen. Aber auch bei einer hypertonen Regulationsstörung wird man zunächst auf eine medikamentöse Behandlung verzichten können. In einem großen Teil dieser Fälle ist mit einer individuell dosierten Bewegungstherapie eine Rückbildung der Kreislaufdysregulation zu erzielen (REINDELL und Mitarb., 363). Auf die Bedeutung der Muskelarbeit für die Blutdruckregulation hat auch WEISS (456) hingewiesen.

Basis jeder antihypertensiven Therapie sind die Allgemeinmaßnahmen: Ruhe und Sedierung, Psychagogik, evtl. "kleine Psychotherapie", Ausschaltung von Konflikten, Beschränkung der Calorienzufuhr und ggf. des Salzkonsums. Im überwiegenden Teil der Fälle genügen "Ruhe und Diät" alleine jedoch nicht (CAMPBELL, 71), obwohl sich unter klinischer Kontrolle oft eindrucksvolle Blutdrucksenkungen ohne weitere Behandlung einstellen;

meist halten diese jedoch bei der Rückkehr des Patienten in das Alltagsleben mit seinen vielfältigen Belastungen nicht an. Gerade die gleichmäßige Blutdrucksenkung auf lange Sicht auch außerhalb der Klinik ist aber ein Hauptziel der Hochdruckbehandlung. " Um von wirklichem Erfolg in der Hochdruckbehandlung zu sprechen, müsste der Patient dem aktiven Leben zugeführt und nicht daraus entfernt werden" (ESSELIER, LUESCHNER und MORANDI, 108).

Neben den Allgemein-Maßnahmen sollen nun also die verschieden stark wirksamen antihypertensiven Medikamente - der Schwere des Einzelfalles entsprechend - richtig zum Einsatz kommen. Aus der Fülle der von verschiedenen Autoren angegebenen Therapie-Schemata, die sich (in den wesentlichen Punkten) entsprechen, sei hier das von ARNOLD (5) angeführte wiedergegeben. Weitere finden sich z.B. bei BAYER (28), MOELLER und GEBHARDT (308), MOESCHLIN (310) und anderen.

Reihenfolge der Anwendung der heute verfügbaren Antihypertensiva bei der benignen Verlaufsform der Hypertonie (ARNOLD)

Kleine Hochdrucktherapie:

1.Stufe:	Thiazid-Reserpin	20%
2.Stufe:	" " -Hydralazin	5%

Große Hochdrucktherapie:

3.Stufe:	Thiazid- α -methyl-Dopa	60%	grobe Schätzung der Erfolgsraten am Krankengut von ARNOLD
4.Stufe:	" -Guanethidin		
5.Stufe:	" -Bretylum	20%	
6.Stufe:	" -Ganglienblocker		

Aus der Tabelle geht hervor, daß die Medikamente zum Teil kombiniert eingesetzt werden können. Der Wert einer solchen Kombinationstherapie (Dosisreduzierung, Vermeidung oder Verringerung der Zahl der Nebenwirkungen, gute Beeinflussung auch der schweren Hochdruckformen)

wird von praktisch allen Autoren hervorgehoben, u. a. von BAYER (28), BOCK (51, 52), HANTSCHMANN (178), HOOBLER (216), LICHTLEN und SCHAUB (273 b) und STAUB (431). Vor allem die Saluretika werden gerne und mit gutem Erfolg als "Basismedikation" verordnet (BÄCHTOLD und PLETSCHER, 24; BICKEL, 44; LICHTLEN und SCHAUB, 273 b). Die Kombinationsbehandlung gewinnt weiterhin dadurch an Wert, daß einer Toleranzentwicklung gegen ein bestimmtes Medikament besser und leichter zu begegnen ist, wenn anfänglich eine Dosis-Einsparung möglich war.

Wenn im Vorangegangenen bereits gesagt wurde, daß in der Mehrzahl der essentiellen Hypertonien eine anti-hypertensive Therapie grundsätzlich indiziert erscheint, so findet diese Behauptung ihre Begründung in den Ergebnissen statistischer Untersuchungen, die sich mit dem Einfluß moderner Behandlungsverfahren auf Verlauf und Prognose des Hochdrucks beschäftigt haben. Vor allem für die schweren und malignen Hypertonien ist die lebensverlängernde Wirkung einer strikt über lange Zeit fortgeführten Therapie eindeutig erwiesen. (LICHTLEN und SCHAUB, 273 b; MOHLER und FREIS, 311; SCHROEDER und PERRY, 415). Dabei zeigte sich, daß bessere Lebensaussicht mit dem Ausmaß der Drucksenkung (auf möglichst normotone Werte!) streng korreliert ist, und daß die Intensität der therapeutischen Bemühungen entscheidend die Erfolgsaussichten beeinflusst. PAGE und DUSTAN (329) konnten ebenso wie SCHROEDER und PERRY (415) feststellen, daß nach 3- und mehrjähriger Behandlung die Medikation bei einem Teil ihrer Patienten abgesetzt werden konnte, ohne daß es zu erneutem Blutdruckanstieg kam; in diesen Fällen bestand 5 - 7 Jahre nach Abschluß der Behandlung ein normaler Blutdruck - d. h. es konnte hier offensichtlich der zum Hochdruck führende Mechanismus durch intensive Pharmakotherapie unterbrochen werden.

Für die benignen Hypertonien ist bei der wesentlich längeren Verlaufszeit ein günstiger Behandlungseffekt viel schwieriger nachweisbar (BECHGAARD, 30). Immerhin befanden sich unter den 29 normoton gewordenen Fällen von SCHROEDER und PERRY (415) 24 benigne Hypertonien. KUEHNS und SIMON (259) kommen aufgrund ihrer Beobachtungen an 4.700 Hypertonikern zu dem Schluß, daß trotz des Fehlens eindeutiger Wirkungen auf den Ruheblutdruck die Lebenserwartung des medikamentös behandelten Hochdruckkranken - möglicherweise durch günstige Beeinflussung des Belastungsblutdruckes - eindeutig verbessert wird.

Von allen genannten Autoren wird insbesondere die frühzeitige und langdauernde Behandlung der Hypertonie-Patienten gefordert, welche wahrscheinlich die beste Prophylaxe gegenüber den vaskulären Komplikationen darstellt.

2) Klinik und Pharmakologie der modernen Antihypertensiva:

a) Rauwolfia-Alkaloide

Extrakte aus *Rauwolfia serpentina* Benth haben schon lange Zeit in der indischen Volksmedizin Anwendung gefunden. 1952 gelang MUELLER, SCHLITZER und BEIN (280) die Reindarstellung des wichtigsten Alkaloids *Reserpin* in kristallisierter Form. Weitere Alkaloide konnten in der Folgezeit isoliert werden (Rescinamin, Raupin, Ajmalin, Syrosingopin u. a.). In der Klinik findet heute sowohl eine Hochdruckbehandlung mit Alkaloidgemischen wie auch mit reinem Reserpin Anwendung, über deren Ergebnisse zahlreiche Arbeiten berichten; ARNOLD und BOCK (11), BREITENBACH und SOLTH (56), HANTSCHMANN (178), HENSLER (140), LOEFFLER et al. (281) und PAUS (333). Zusammenfassend läßt sich sagen, daß vor allem leichte und mittelschwere Formen der Hypertonie gut beeinflusst werden.

Der Ruheblutdruck wird ebenso wie der Stehblutdruck gleichmäßig und schonend gesenkt. Brüsker Blutdruckabfall und starke orthostatische Hypotension treten selten auf. In allen Fällen, in denen gleichzeitige milde Sedation des Patienten erwünscht ist, sollten Rauwolfia-Präparate zur Anwendung kommen. MOESCHLIN (310) weist allerdings darauf hin, daß auch depressive Schübe ausgelöst werden können. - Die Zahl der Nebenwirkungen ist gering: Müdigkeit, Schwindel, Nasentrockenheit, Magenbeschwerden, Bradykardie werden angegeben. -

Durch Kombination mit Saluretika wird die hypotensive Wirkung verstärkt; bei Minderung der benötigten Rauwolfia-Dosis geht die Nebenwirkungsquote stark zurück (GROTERJAHN, 175; MENGES, 303; NUSSBAUM et al., 321). "Im ganzen gesehen stellt die Rauwolfia-Behandlung eine so oft wirksame und so weitgehend unschädliche Maßnahme dar, daß sie in allen Fällen versucht werden sollte, in denen eine diätetische Behandlung nicht zum Ziele führt" (HANTSCHMANN, 178).

Die Pharmakologie des Reserpins wurde zunächst von BEIN (31) und BEIN, GROSS, TRIPOD und MEYER (32) eingehend beschrieben: sie fanden in Tierversuchen starke Sedation mit gleichzeitiger Miosis und Nickhautvorfall, Blutdrucksenkung bei Minderung des peripheren Widerstandes, ausgeprägte Bradykardie, Atemhemmung, Temperatursenkung und Anregung der Darmtätigkeit. Für die mit Latenz einsetzende und langanhaltende Blutdruckerniedrigung machten diese Autoren - wie auch für die meisten anderen Wirkungen - eine Beeinflussung zentraler sympathischer Funktionen verantwortlich, da sich z. B. eine periphere, adrenergisch-vasodilatatorische Wirkung nicht nachweisen ließ und das Gesamtbild einem von HESS beschriebenen Syndrom ähnelte, welches nach Reizung bestimmter diencephaler Areale des "trophotrop-endophylaktischen Systems" zustandekommt. Auch die Wirkungsverstärkung

von Adrenalin und Noradrenalin an Blutdruck, isolierten Gefäßen und Katzennickhaut - welche ebenfalls von ZIPF (475) gefunden wurde - deutete man als Modifizierung übergeordneter zentraler, sympathischer Mechanismen. Nach ZIPF (475) gilt dies auch für Rescinamin, während andere Alkaloide (Raupin, Ajmalin, Ajmalicin, Yohimbin) eine periphere, adrenergische Wirkung entfalten (KRONEBERG, 250; ZIPF, 475).

Die Vorstellung einer Beeinflussung zentraler, vegetativer Funktionen als Hauptwirkung des Reserpins schien zunächst gut mit der Beobachtung zu korrelieren, daß unter Reserpin eine Freisetzung von Noradrenalin und Serotonin (5-Hydroxytryptamin) im Gehirn mit nachfolgender Verarmung des Cerebrums an diesen beiden Aminen erfolgt (BRODIE und Mitarb., 58, 59; ERSPAMER, 107; WEIL-MALHERBE und Mitarb., 455). Die Ausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure (Hauptmetabolit des Serotoninstoffwechsels) nimmt nach Reserpin-Vorbehandlung im Tierversuch (ERSPAMER, 106; SHORE und Mitarb., 384) und beim Menschen (SANO und Mitarb., 377) initial stark zu, um dann auf normale oder subnormale Werte abzufallen. Nach SHORE und Mitarb. (383, 384) und BRODIE und Mitarb. (58, 60) soll zunächst ein Teil der Reserpinwirkungen - z. B. die Sedation - mit der 5-Hydroxytryptamin-Freisetzung bzw. der Änderung des Gehirn-Serotonin-Gehaltes ursächlich verknüpft sein, da Serotonin wahrscheinlich als zentraler Überträgerstoff eine Bedeutung besitzt. Zentral freigesetztes Serotonin wäre also der Mediator der Reserpinwirkung. Auch für die Blutdruckbeeinflussung galt dieses Konzept während einiger Jahre. -

Unter Reserpin (bzw. Raunescin u. a.) nimmt aber auch der Gehalt an 5-Hydroxytryptamin (ERSPAMER, 107) und Noradrenalin (BERTLER et al., 42; BRODIE et al., 59; KRONEBERG und SCHUEMANN, 253 - 255; PAASONEN UND KRAYER,

323) in peripheren Organen ab (5HT: Thrombocyten, Milz; Nor-Adrenalin: Herz, Milz, Nebennierenmark). Für Adrenalin sind die Ergebnisse nicht eindeutig. -

Diese Catecholamin-Verarmung kommt z. T. durch rein periphere, direkte Wirkung auf die Speicherorte zustande. Z. B. bleibt sie am Herzen auch nach Durchtrennung des Halsmarkes bei C₂ oder C₇ erhalten (BRODIE et al., 59). Bei der Aminverarmung des Nebennierenmarkes bestehen jedoch offenbar insofern art-spezifische Unterschiede, als beim Kaninchen ein überwiegend zentral-nervöser Mechanismus verantwortlich ist (intakte nervale Versorgung des NNM ist Voraussetzung für Aminverarmung unter Reserpin!), während sich bei Rattenvornehmlich eine periphere Angriffsweise findet (KRONEBERG und SCHÜMANN, 253 - 255).

Gestützt auf diese Befunde und auf die Ergebnisse eigener, gemeinsam mit VOGT durchgeführter Untersuchungen vertrat nun MUSCHOLL (313 - 317) im Jahre 1959 in einer Übersicht die These, ein Teil der Reserpin-Wirkungen komme durch funktionelle, chemische Denervierung des Sympathicus infolge von Verlust an Transmitter-Substanz (Nor-Adrenalin) zustande. Er gab an, daß z. B. bei Hunden unter Reserpin der Nor-Adrenalingehalt im postganglionären N. hypogastricus um 80 - 91 % abnahm und die Erfolgsorgane auf elektrische Reizung nicht mehr ansprachen. Ähnlich konnte WAND (454) zeigen, daß nach Reserpin-Vorbehandlung die durch sympathische Nervenreizung ausgelöste Vaso-konstriktion an der hinteren Extremität des Hundes nicht mehr auslösbar ist, und zwar bei gleicher Dosierung, wie sie am Herzen einen weitgehenden Nor-Adrenalinverlust zur Folge hat. Somit kommt wahrscheinlich die Blutdrucksenkung **n i c h t** durch zentrale Einflußnahme der Droge, sondern durch abgeschwächte oder fehlende Erregungsübertragung vaso-konstriktorischer Impulse von der postganglionären

Nervenstrecke auf die Erfolgsorgane (Gefäße!) bei fehlendem Überträgerstoff zustande. Diese Ansicht vertritt auch KRONEBERG (249) in einer Übersicht.

b) Hydrazinophthalazine:

Bei der pharmakologischen Untersuchung von Phthalazin-Derivaten fanden GROSS, DRUEY und MEYER (174) einige Hydrazin-substituierte Verbindungen, welche sich im Tierexperiment durch "langsam einsetzende und langanhaltende Blutdrucksenkung" auszeichneten. Die Stoffe fanden raschen Eingang in die Hochdrucktherapie und werden auch heute noch bei leichten bis mittelschweren Hypertonien mit oftmals gutem Erfolg angewandt. Über klinische Erfahrungen berichten Veröffentlichungen von ARNOLD und BOCK (11), ESSELIER und Mitarb. (108) sowie HILKER und Mitarb. (197). In 50 - 65 % der Fälle kommt es zu systolischer Drucksenkung, in 30 - 50 % auch zur Beeinflussung des diastolischen Druckes. Brüsker Druckabfall ist selten, orthostatische Hypotension ebenfalls nicht häufig. Während HILKER et al. (197) in der Kombination mit Ganglienblockern keinen Vorteil erblicken, berichten SCHROEDER und PERRY (415) sowie BLAQUIER und HOUBLER (49) diesbezüglich über günstige Erfahrungen bei der Behandlung schwerer und maligner Hypertonien. Allen Veröffentlichungen gemeinsam ist der Hinweis auf die hohe Zahl und die Häufigkeit der Nebenwirkungen: Kopfschmerz, Übelkeit, Tachykardie, Flush, Nasenverstopfung, Schlaflosigkeit, Schwindel und Fieber neben einigen anderen (ESSELIER, LÜSCHER und MORANDI, 108; HILKER, RHOADS und BILLINGS, 197). Jedoch gelten diese Komplikationen als relativ ungefährlich und immer reversibel. In 8 % der Fälle tritt als ernsthafte Spätkomplikation nach Hydralazin-Behandlung das sog. "Hydralazin- oder Erythematodes-like Syndrom" auf (HOLTMEIER und Mitarb., 206). - Es scheint, daß der Hauptwert der Hydralazin-Derivate

heute in der Kombinationsbehandlung der mittelschweren Hypertonie-Formen liegt, wobei einerseits bei niedriger Dosierung die Zahl der Nebenwirkungen geringer wird und andererseits eine Dosiseinsparung der anderen Medikamente gelingt.

Veröffentlichungen zur Pharmakologie der Hydrazinophthalazine erschienen von GROSS und Mitarb. (174), BEIN und Mitarb. (33) sowie von WILKINSON et al. (458). In Tierversuchen (BEIN et al., 33; GROSS et al., 174) findet sich eine langsam einsetzende, langanhaltende, in ihrem Ausmaß begrenzte Blutdrucksenkung - meist verbunden mit Zunahme der Herz- und Atemfrequenz. Der Druckabfall ist umso ausgesprochener, je höher der Ausgangsdruck ist, und scheint maßgeblich durch Erniedrigung des peripheren Gesamtwiderstandes zustande zu kommen. Insbesondere finden sich Zunahmen des Stromvolumens im Bereich der Splanchnicusgefäße. Die Wirkung von Adrenalin und Nor-Adrenalin auf den Blutdruck und auf die isoliert durchströmende Hinterextremität von Versuchstieren (Bestimmung der Durchflußmenge) wird partiell antagonisiert, aber zur vollkommenen Sympathicolyse kommt es nicht; ein Adrenalin-Umkehrereffekt tritt nicht auf. "Jedoch ist sichtlich eine direkte, eigenartige Gefäßwirkung vorhanden" (BEIN et al., 33). Die Erregungsübertragung im Ggl. cerv. sup. bleibt uneinträchtigt. -

Die schon in den Tierversuchen konstatierte Zunahme des renalen Plasma-Flusses konnte auch beim Menschen bestätigt werden (WILKINSON et al., 458). Interessanterweise wird der Blutdruck beim Normotoniker kaum beeinflusst, während beim Hypertoniker deutliche Blutdrucksenkung mit Tachykardie eintritt. Sie ist **n i c h t** auf eine generelle Vasodilatation oder eine Abnahme des Herzminutenvolumens zurückzuführen, sondern wahrscheinlich auf eine lokale Vasodilatation

im Bereich der Splanchnicusgefäße, welche zur Abnahme des peripheren Gesamtwiderstandes führt. Nach WILKINSON et al. (458) entsprechen die kardiovaskulären Wirkungen des Hydralazin-Derivates Apresolin denjenigen der vasodilatatorischen Komponente von Adranalin (d. h. nach "Sympathicolyse" mit Dibenamin).

c) Ganglienblocker:

Ganglienblocker vom Typ der quaternären Ammoniumbasen oder der sekundären Amine gelten nach Einführung der neueren Sympathicus-Hemmer (Guanethidin, Alpha-Methyl-Dopa) allgemein als überholt (ARNOLD, 5). Dennoch haben sie während langer Zeit in der Behandlung schwerer und maligner Hypertonien allein oder in Kombination mit Hydralazinen bzw. Saluretika bedeutendes geleistet und entscheidend zur Verbesserung der Prognose dieser Formen mit beigetragen (BLAQUIER et al., 49; CAMPBELL et al., 71; DUNSMORE et al., 102; HILKER et al., 197; LICHTLEN und SCHAUB, 273 b; LOCKET et al., 280; RONNOV-JESSEN, 370; SMIRK, 392; SCHROEDER und PERRY, 415). Vor allem in den anglo-amerikanischen Ländern hat man sie intensiv in der Langzeitbehandlung verwendet, während sie in Deutschland z. T. sehr ungünstig beurteilt werden (ARNOLD und BOCK, 11; BERNISMEIER und Mitarb., 40). Dabei waren besonders die z. T. mäßigen Absorptionsquoten bei peroraler Behandlung, die hohe Zahl der äußerst unangenehmen Nebenwirkungen und die vorwiegend orthostatische Drucksenkung entscheidende Gründe, die gegen eine Verwendung in der allgemeinen Hochdrucktherapie sprachen. In akuten Notfallsituationen (Hochdruckkrisen, eklamp-tische Urämie) erscheint ihre Anwendung - vor allem bei intravenöser Applikation - jedoch indiziert (BERNISMEIER et al., 40). In jedem Falle sollte eine Therapie mit Ganglienblockern - auch in Kombination mit anderen Stoffen - nur unter klinischer Kontrolle

erfolgen bzw. eingeleitet werden (ARNOLD, 9; LOCKET et al., 280). Bei unvorsichtiger Dosierung kann es zum orthostatischen Kreislaufkollaps - in Einzelfällen mit tödlichem Ausgang (CAMPBELL et al., 71) - kommen; daher ist häufige Blutdruckkontrolle im Liegen und Stehen angezeigt. - Nebenwirkungen, die auf Hemmung der sympathischen und parasympathischen vegetativen Funktionen beruhen, sind häufig und können zum Abbruch der Behandlung zwingen (BERNSMEIER et al., 40): starke orthostatische Hypotension bis zum Kollaps, Obstipation und Diarrhoe, Miktionsbeschwerden, "dry mouth", Sehstörungen und Impotenz.

Arbeiten zur Pharmakologie von ganglienblockierenden Substanzen wurden u. a. von BEIN und MEIER (34, 35) und von BERNSMEIER und Mitarb. (40) veröffentlicht. BEIN und MEIER (34, 35) konnten in Tierversuchen nachweisen, daß die Erregungsübertragung in den sympathischen und den parasympathischen Ganglien blockiert wird. Postganglionäre Reizung führt z. B. an der Nickhaut der Katze unter Pendiomid weiterhin zur Kontraktion, während präganglionäre Reizung wirkungslos bleibt. Der ganglienerregende Nikotineffekt wird ebenfalls unterdrückt. Die nach Splanchnicusreizung normalerweise erfolgende Ausschüttung der NNM-Hormone wird bei der Katze durch Injektion von 0,2 - 0,3 mg/kg Pendiomid i. v. verhindert. HUCOVIC und MUSCHOLL (224) fanden jedoch in Versuchen am isolierten Rattenherzen durch Zusatz von Hexamethonium keine Beeinflussung der Noradrenalinabgabe bei postganglionärer sympathischer Nervenreizung und schlossen daraus, daß Ganglienblocker keinen direkten Einfluß auf die Noradrenalin-Freisetzung aus den sympathischen Nervenendigungen besitzen (HUCOVIC und MUSCHOLL, 223, 224).

Beim narkotisierten Tier sinkt der Blutdruck bei gleichzeitiger Bradykardie und Erhöhung des Stromvolumens im Bereich der A. mesenterica und der Extr. Arterien ab. Die Drucksenkung ist in ihrem Ausmaß von

der Höhe des Ausgangsdruckes abhängig. Die Pressorreflexe des Carotissinus werden gehemmt bzw. unterdrückt. Hingegen ist die pressorische Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin signifikant verstärkt.

Beim Menschen finden sich im akuten Versuch mit Normo- und Hypertonikern prinzipiell gleichartige Wirkungen: im Liegen vorwiegende Senkung des systolischen Blutdrucks, Abnahme der peripheren Gesamtwiderstandes und Blockierung der regulatorischen Gefäßreflexe (BERNSMEIER und Mitarb., 39). Beim Übergang in senkrechte Körperhaltung kommt es je nach Dosierung zu starkem Blutdruckabfall bzw. Kollaps. Klinisch-therapeutische Dosen lassen das Schlagvolumen unbeeinflusst, hohe Dosen senken es. Die Herzfrequenz steigt im allgemeinen etwas an. Bei der starken orthostatischen Drucksenkung wird das Schlagvolumen infolge ungenügenden venösen Angebotes kleiner, da ein Teil des Blutvolumens in der Gefäßperipherie (Kapillar- und Venolengebiet) versackt.

Nach RONNOV-JESSEN (370) kommt es bei langdauernder Ganglienblockertherapie zu Vermehrung des Blutvolumens und Gewichtsanstieg. -

Auch beim Menschen zeigen Adrenalin und Nor-Adrenalin verstärkte pressorische Effekte (BERNSMEIER, 40). ARNOLD und Mitarb. (11) haben darauf im Hinblick auf die Kollapstherapie mit diesen Stoffen besonders aufmerksam gemacht.

d) Bretylium und Guanethidin:

Beide Stoffe gehören zur Klasse der sog. selektiven Sympathicus-Hemmer. - Bretyliumtosylat ähnelt in seinen pharmakologischen Wirkungen weitgehend dem Guanethidin. Nach anfänglichen Versuchen, es in der Hochdrucktherapie anzuwenden (HILDEN, 195; HODGE und SMÍRK, 199; LAWRENCE und ROSENHEIM, 270; PAGE, 327)

hat man diesen Stoff bald wieder verlassen: relativ häufige Toleranzentwicklung, starke Toxizität und die darauf beruhende hohe Zahl von Nebenwirkungen, unter denen besonders ein in seinem Wesen noch völlig ungeklärter Parotisschmerz (nach HODGE und SMIRK, 199, in 25 % der Fälle !) auffiel, standen seinem Gebrauch in der Klinik im Wege. Eine Übersicht gibt SCHULZE (416).

Weite Anwendung in der Hypertoniebehandlung hingegen fand in den letzten Jahren das Guanethidin. MUSCHOLL (313) hat kürzlich zusammenfassend über klinische Erfahrungen und die Pharmakologie der Droge berichtet. Nach ARNOLD und KAISER (10) wirkt Guanethidin stärker als Reserpin oder Hydralazinderivate und ungefähr gleich stark wie die Ganglienblocker, denen gegenüber es sich aber durch wesentlich geringere Nebenwirkungen auszeichnet. Im allgemeinen sollte es bei schweren und malignen Hochdruckformen Anwendung finden (ARNOLD und KAISER, 10; BUCHER, 63; JAQUEROD und SPÜHLER, 228; MEESMANN, 300; SCHNIDER, 413). Befriedigende Drucksenkungen werden in rund 60 - 70 % der Fälle angegeben (HEGE, 184; SCHNIDER, 413), wobei von allen Autoren hervorgehoben wird, daß - vor allem zu Beginn - der orthostatische Effekt überwiegt (ARNOLD und KAISER, 10; BARTORELLI, 26; CARLIER, HUMBLET und MAUHIN, 73; GALS KOV, CLAUSEN, HILDEN und KROGSGAARD, 135; HEGE, 184; HILDEN, 195; JAQUEROD und SPÜHLER, 228; MEESMANN, 300; REICHERTZ und HUNDT, 361; SCHNIDER, 413). Nach HEGE (184) handelt es sich dabei allerdings z. T. um ein Dosierungs-Problem, d. h. bei entsprechend vorsichtiger Dosierung lassen sich unerwünscht starke Drucksenkungen im Stehen vermeiden. Immerhin werden von vielen Autoren Kollapszustände unter der Therapie beschrieben (BARTORELLI, 26; HEGE, 184; JAQUEROD und SPÜHLER, 228; SCHNIDER, 413), welche sich z. T. durch Hochlagern der Beine, in ernsthaften Fällen auch durch

Noradrenalin-Infusion (HEGE, 184) beherrschen lassen. ARNOLD und KAISER (10), BUCHER (63) und MESSMANN (300) sahen bei l ä n g e r e r Behandlung eine Angleichung der Steh- auf die Ruhewerte. Durch Zugabe von Saluretika kann der orthostatische Effekt, ebenso wie die zu Beginn oft vorhandenen, außerordentlich starken Blutdruckschwankungen, ebenfalls gemildert werden (ARNOLD und KAISER, 10). GALSKOV und Mitarb. (135) sahen bei der Hälfte ihrer Patienten auch eine gute Beeinflussung des Ruheblutdrucks, und zwar wird sowohl systolischer wie diastolischer Druck gesenkt.

Als Besonderheit ist zu verzeichnen, daß in vielen Fällen der Blutdruck unter körperlicher Belastung absinkt (JAQUEROD und SPÜHLER, 228; STURZENEGGER et al., 439). JAQUEROD und SPÜHLER (228) haben auf die Konsequenzen der fehlenden Belastungsadaption für den Patienten bei ambulanter Behandlung hingewiesen. STURZENEGGER und Mitarb. (439) fanden im akuten Versuch bei Fahrradergometer-Belastung unter Guanethidin auch bei Normotonikern einen geringen Druckanstieg, bei einer Hypertonikerin unter Therapie sogar eine "paradoxe Reaktion" mit Praekollaps.

Der Wirkungseintritt erfolgt mit einer Latenz, die nach BARTORELLI (26) und HEGE (184) 1 - 3 Tage, nach ARNOLD und KAISER (10) 3 - 6 Tage beträgt. Hervorgehoben wird von den meisten Autoren die progressiv-kumulative Wirkung des Guanethidins, die zu außerordentlich vorsichtiger Dosierung Anlaß gibt (ARNOLD und KAISER, 10; BARTORELLI, 26; HEGE, 184; JAQUEROD und SPÜHLER, 228; MESSMANN, 300; SCHNIDER, 413). Erhöhungen der Dosis (um jeweils 10 mg!) sollten nur alle 3 - 6 Tage vorgenommen werden, um unerwünscht starke Drucksenkungen im Stehen zu vermeiden (ARNOLD und KAISER, 10; HEGE, 184; SCHNIDER, 413). Nach dem Absetzen hält der Blutdruckeffekt ungefähr eine Woche an (ARNOLD und KAISER, 10; BARTORELLI, 26; JAQUEROD und SPÜHLER, 228; MESSMANN, 300).

Durch Kombination mit Saluretika (ARNOLD und KAISER, 10; BARTORELLI, 26; BUCHER, 63; REICHERTZ und HUNDT, 361; WIMHÖFER und JUNG, 459), Reserpin (BARTORELLI, 26; MESSMANN, 300; REICHERTZ und HUNDT, 361; WIMHÖFER und JUNG, 459) und/oder Hydrazinophthalazinen (REICHERTZ und HUNDT, 361; SCHNIDER, 413) wird die Guanethidin-Wirkung verbessert; mit der Dosiseinsparung kommt es zu geringerem orthostatistischem Effekt, Vermeidung von Kollapszuständen und zur Verminderung der Nebenwirkungen.

In einigen Fällen wurde von GALSKOV und Mitafb. (135) sowie von HILDEN (195) Toleranzentwicklung beobachtet, welcher jedoch durch Erhöhung der Dosis begegnet werden konnte.

Nebenwirkungen: Am häufigsten vertreten sind Diarrhoeen und - besonders fröhmorgens ausgeprägte - orthostatistische Beschwerden mit Schwindel und Adynamie. Weiterhin: Belastungsschwäche, Wasserretention, Depressionen, Kongestion der Nase, Ejakulationsstörung, Bradykardie (ARNOLD und KAISER, 10; GALSKOV und MITARB., 135; HILDEN, 195; JAQUEROD und SPÜHLER, 228; REICHERTZ und HUNDT, 361; SCHNIDER, 413). Auf parasympathischer Blockade beruhende Nebenwirkungen fehlen vollständig (GALSKOV und Mitarb., 135; HILDEN, 195).

Es ist unzweifelhaft, daß Guanethidin einen bedeutsamen Fortschritt in der Therapie der Hypertonie - vor allem bei den schweren, malignen Formen - darstellt. Die Behandlung mit einer derart stark wirksamen Substanz ist jedoch nicht ohne Gefahren: insbesondere bei stark ausgeprägter allgemeiner Arteriosklerose sollte Guanethidin überhaupt nicht oder mit großer Vorsicht angewandt werden (ARNOLD und KAISER, 10; MESSMANN, 300; SCHNIDER, 413), da die Gefahr einer Encephalomalacie oder eines Myokardinfarktes bei orthostatistischem Kollaps hier in verstärktem Maße besteht (COTTIER et al., 81).

Die pharmakologischen Wirkungen von Guanethidin wurden zuerst von MAXWELL und Mitarb. (293, 294, 296) eingehend in mehreren Veröffentlichungen beschrieben. Hiernach lassen sich im akuten Tierversuch zwei Phasen unterscheiden:

- a) Kurzdauernde Blockierung der Überleitung in sympathischen Ganglien sowie Hemmung der efferenten parasymphathischen Impulse; gleichzeitig tritt eine ebenfalls vorübergehende sympathicomimetische Aktion in Erscheinung, die sich in kurzdauernder Drucksteigerung, Nickhautkontraktion, Mydriasis und Piloerektion manifestiert. Wurde vorher durch Ganglienblocker eine Hypotension herbeigeführt, so ist die Blutdrucksteigerung außerordentlich stark (nach ABOUD et al., 1 und GARRET und SOUSA, 136, geht der sympathomimetischen Phase eine sehr kurz dauernde vasodilatorische Reaktion mit Drucksenkung voran, die für die Annahme einer schwachen, direkten Gefäßwirkung spricht: evtl. durch die Ganglienblockade bedingt ?).
- b) Im zweiten Wirkungsabschnitt besteht eine langdauernde Blockierung der efferenten sympathischen Impulse ohne Beeinträchtigung der Funktion des parasympathischen Systems. Der Carotisokklusionsreflex (pressorische Reaktion nach Verschuß der A. carot. comm.) ist beim Hund in dieser Zeit gehemmt. Es kommt zur Blutdrucksenkung! Die Überleitung in sympathischen Ganglien sowie die Leitung in den prae- und postganglionären sympathischen Nervenfasern bleibt unbeeinträchtigt. Da die pressorische Wirkung von Nor-Adrenalin auf Blutdruck und Nickhaut (Erfolgsorgane) zur gleichen Zeit sogar verstärkt ist, wird angenommen, daß Guanethidin an den Nervenendigungen des sympathischen Systems angreift und dort die Freisetzung und/oder die normale Verteilung der Transmittersubstanz hemmt.

Für die kurzdauernde sympathicomimetische Wirkung der ersten Phase kommt eine initiale Catecholamin-Ausschüttung in Betracht. Diese Annahme konnte durch klinische Beobachtungen unterstützt werden: GENEST (138) sah nach i. v.-Injektion von Guanethidin bei einem Phaeochromozytom-Patienten eine Hochdruckkrise, die bei der Wiederholung des Versuchs post operationem ausblieb. Auch bei Normo- und Hypertonikern kommt es nach i. v.-Injektion von Guanethidin zu kurzfristigem Blutdruckanstieg (GENEST, 138; LICHTLEN et al., 273 a; PIGEON et al., 345). Für die CA-Ausschüttung spielt das Nebennierenmark keine Rolle: nach Adrenalectomie ist im Tierversuch die sympathicomimetische Wirkung von Guanethidin unverändert (KRONEBERG et al., 251); die Droge bewirkt keine Abnahme des CA-Gehaltes im NNM (74, 251). Wahrscheinlich ist also aus sympathischen Nervenendigungen freigesetztes Noradrenalin Mediator der sympathicomimetischen Initialwirkung. - Eine Unterstützung der These, daß die langfristige Guanethidinwirkung durch eine "chemische Sympathektomie" infolge Entleerung der Noradrenalin-Depots in der Peripherie zustande kommt (MAXWELL et al., 294), geben Befunde von CASS, KUNTZMAN und BRODIE (74): In Herz und Milz Guanethidin-behandelter Tiere (Kaninchen, Katzen) war der Noradrenalingehalt langfristig herabgesetzt; erst nach 7 Tagen fanden sich im Herzen wieder normale Konzentrationsverhältnisse. Ähnliche Befunde geben BISSON und MUSCHOLL (48) an. KRONEBERG und SCHÜMANN (253 - 255) konnten jedoch zeigen, daß am isolierten, perfundierten Herzen bereits rasch nach Einwirkung von Guanethidin eine Hemmung der Brenzkatechinamin-Freisetzung erfolgt, und zwar zu einem Zeitpunkt, an dem der Catecholamingehalt der Gewebe noch nicht nennenswert verringert ist (KRONEBERG, SCHÜMANN und ECKARDT, 251). Guanethidin scheint also - neben der initialen Noradrenalin-Entspeicherung - zwei weitere Wirkungskomponenten zu besitzen:

- a) eine akute (und reversible) Hemmung der CA-Freisetzung durch direkte Guanethidinwirkung auf die Nerven,
- b) eine chronische (und irreversible) Hemmung durch langsame Entspeicherung von Catecholaminen (KRONEBERG et al., 249, 251).

Während LICHTLEN et al. (273 a) in akuten Versuchen bei menschlichen VP eine Abnahme von peripherem Widerstand und Schlagvolumen registrierten, spielt nach RICHARDSON et al. (366) und GAES et al. (134) bei längerdauernder Applikation in erster Linie ein vermindertes Schlag- und Herzminutenvolumen bei unverändertem peripherem Gesamtwiderstand eine Rolle. Die hämodynamischen Guanethidinwirkungen entsprechen nach Ansicht aller genannten Autoren weitgehend denjenigen der Ganglienblocker. Dafür spricht auch der verstärkte Druckabfall in der Orthostase (Kipptischversuche und klinische Beobachtungen). "Der Mechanismus der Blutdrucksenkung durch Guanethidin dürfte ... auf einer Verminderung des venösen Angebots beruhen und nicht auf einer arteriellen Vasodilation (was eine Senkung des peripheren Widerstandes voraussetzen würde). Für diesen Mechanismus des venösen "pooling" spricht auch die weitere Blutdrucksenkung und das Auftreten subjektiver Beschwerden in der Orthostase" (GAES et al., 134). Von klinischer Seite (ARNOLD und KAISER, 10; HEGE, 184; MEESMANN, 300) wird dagegen einer Senkung des peripheren Widerstandes bei Langzeittherapie doch eine gewisse Bedeutung beigemessen.

Abnahme des effektiven Plasmaflusses und des Glomerulum-Filtrates (COTTIER et al., 81) sowie der Leberdurchblutung, welche vor allem bei gleichzeitig bestehender Cirrhose unter Guanethidinthherapie beträchtlich herabgesetzt sein kann (GAES et al., 134), sind wahrscheinlich ebenfalls eine Folge des "Versackens" von Blut im venösen Gefäßgebiet.

e) Alpha-Methyl-Dopa:

Einen weiteren Fortschritt stellt die Einführung des Alpha-Methyl-Dopa in die Hochdruckbehandlung dar. Bei gleichzeitiger Anwendung mit einem Saluretikum wird es von ARNOLD (7) als "das beste - wenn auch nicht das am stärksten wirksame - zur Zeit verfügbare Antihypertonikum" bezeichnet. Diese Ansicht stützt sich auf eine Vielzahl von Veröffentlichungen, in welchen die Kombination von guter Beeinflussung des erhöhten Blutdrucks - auch bei schweren und malignen Hypertonien - ohne überwiegenden orthostatischen Effekt mit guter Verträglichkeit und äußerst geringen Nebenerscheinungen hervorgehoben wird (ARNOLD, 5, 7, 8; CANNON et al., 72; FELLINGER et al., 120; GILLESPIE et al., 149; HOLTMEIER et al., 208; IRVINE et al., 225; KUSCHKE et al., 263 b; MECHELKE et al., 299; SCHAUB et al., 404, 405; WÖLFER et al., 462). In der Stärke seiner hypotensiven Eigenschaften steht Alpha-Methyl-Dopa nach ARNOLD (5) und SCHAUB und Mitarb. (404, 405) zwischen Reserpin/Hydralazin/Saluretika einerseits sowie Guanethidin/Ganglienblockern andererseits. Befriedigende Blutdrucksenkung wird in 60 - 65 % der Fälle angegeben (ARNOLD, 5; HOLTMEIER und Mitarb., 206). Bei hohem Ausgangsdruck (SCHAUB et al., 404, 405), bei malignen Hypertonien und bei Niereninsuffizienz (CANNON et al., 72; SCHAUB et al., 404, 405) ist die Wirkung gegenüber unkomplizierten, leichteren Hochdruckformen eher etwas stärker. Weiterhin wird von CANNON und Mitarb. (72) hervorgehoben, daß die Blutdrucksenkung s c h o n e n d, ohne subjektiv unangenehme Empfindungen erfolgt. Im Gegensatz zu Guanethidin sinkt unter Alpha-Methyl-Dopa auch der Ruheblutdruck (systolisch und diastolisch!) in den meisten Fällen befriedigend ab (ARNOLD, 5; CANNON et al., 72; HOLTMEIER und Mitarb., 206), die Differenzen zwischen Ruhe- und Stehwerten sind

sehr gering (GILLESPIE et al., 149; IRVINE et al., 225). Anfänglich in geringem Maße auftretende orthostatische Dysregulationen können sich bei längerer Behandlung völlig zurückbilden (HOLTMEIER und Mitarb., 206); orthostatischer Kollaps wird nur sehr selten beschrieben. Auch bei Langzeittherapie fanden ARNOLD (7, 8), CANNON et al. (72), FELLINGER et al. (120), IRVINE et al. (225) bisher kaum oder überhaupt keine Toleranzentwicklung; ein abschließendes Urteil hierüber bleibt jedoch noch abzuwarten.

Deutlicher Wirkungseintritt erfolgt bei oraler Applikation innerhalb der ersten 3 Tage (SCHAUB, NAGER et al., 404, 405; KUSCHKE, 263 b; WOELFER et al., 462); infolge kurzdauernder Wirkung der Einzeldosis wird mehrfache Applikation über den Tag verteilt empfohlen (ARNOLD, 7, 8; CANNON et al., 72). ARNOLD (7, 8) beurteilt die geringe Wirkungsdauer und die hierdurch für den Patienten entstehenden Unbequemlichkeiten (täglich mehrfache Einnahme des Medikaments) negativ, - jedoch ist zu bedenken, daß auf der anderen Seite das Ausmaß der angestrebten Blutdrucksenkung aus demselben Grunde leichter steuerbar ist. In der ambulanten Praxis kann Alpha-methyl-Dopa mit wesentlich geringeren Bedenken angewandt werden als beispielsweise Guanethidin. Kombinationstherapie mit Saluretika halten viele Autoren für günstig, einige sogar für erforderlich (ARNOLD, 5, 7, 8; FELLINGER et al., 120; KUSCHKE, WOELFER et al., 263 b, 462; SCHAUB et al., 404, 405). "Rein praktisch gesehen wird es wahrscheinlich notwendig sein, das Alpha-methyl-Dopa stets mit Thiaziden zu kombinieren. Wir haben bei unseren 36 auf Dauertherapie eingestellten Patienten im Dosissbereich bis zu 2,5 g nur in 2 Fällen auf die Zulage von Thiaziden verzichten können" (ARNOLD, 6). Vor allem bei ambulanter Behandlung scheint dies erforderlich zu sein. - Allgemein hervorgehoben wird die Tatsache, daß die Nebenwirkungen unter der Therapie nur in ge-

ringer Zahl und meistens in leichter Form auftreten (ARNOLD, 5, 7, 8; CANNON et al., 72; GILLESPIE et al., 149; HOLTMEIER et al., 206; IRVINE et al., 225; KUSCHKE et al., 263 b; SCHAUB et al., 404, 405; WÖLFER et al., 462). Erscheinungen, die auf eine Blockierung oder Hemmung des parasympathischen Systems hinweisen könnten, fehlen vollständig (CANNON et al., 72; GILLESPIE et al., 149). In den meisten Fällen kommt es während der ersten Tage zu ausgeprägter Sedierung (Schlafsucht), die nach Ablauf einer Woche in einen - therapeutisch erwünschten - Tranquilizer-Effekt übergeht. Weiterhin wurden - meist nur kurzdauernd - Diarrhoen, Kopfschmerz, Fieber, trockener Mund, Nasenkongestion und (sehr selten) Wasserretention beobachtet; letztere nicht bei gleichzeitiger Gabe von Saluretika (ARNOLD, 8)! Interessant sind - neben der schon erwähnten Sedierung - in Einzelfällen auftretende psychische Alterationen: Halluzinationen wurden u. a. von ARNOLD (8) sowie HOLTMEIER und Mitarb. (206) insbesondere bei gleichzeitig bestehender Cerebralsklerose gesehen. ARNOLD (7) erwähnt die Verschlechterung von depressiver Stimmungslage unter der Medikation. Andererseits berichten jedoch HOLTMEIER und Mitarb. (206) auch über Besserungen bei klimakterischer Depression und sklerotischer Demenz. Ob die Droge vielleicht - wie auch andere Hypotensiva (Reserpin, MAO-Hemmer) - mit Erfolg in der Psychiatrie Anwendung finden kann, steht noch aus.

Der Wirkungsmechanismus von Alpha-Methyl-Dopa ist nicht endgültig geklärt. Die Entwicklung dieses jüngsten Anti-Hypertensivums muß im Zusammenhang mit der von HOLTZ und Mitarb. (214) im Jahre 1938 erstmals beschriebenen Entdeckung betrachtet werden, daß die Aminosäure Dopa (Dioxyphenylalanin) im Organismus durch das Ferment DOPA-Decarboxylase zu Dopamin abgebaut werden kann. DOPA-Decarboxylase konnte von

HOLTZ (212) später auch im sympathischen Nervengewebe nachgewiesen werden: dasselbe gelang für Dopamin (SCHÜMANN, 422) und Nor-Adrenalin (HOLTZ, 212), und zwar fand sich weitgehende Parallelität zwischen Fermentaktivität und Arterienolgehalt in den postganglionären Nerven und Ganglien des sympathischen Systems. Nach diesen Ergebnissen und den Befunden anderer Autoren gilt es heute als gesichert, daß Dopa die Muttersubstanz der sympathischen Transmittersubstanz Nor-Adrenalin darstellt, welche über Decarboxylierung von Dopa zu Dopamin und nachfolgende Oxydierung im Organismus entsteht (KRAUPP, 246). Nach WESTERMANN, BALZER und KNELL (457) ist Dopadecarboxylase mit der 5-Hydroxy-tryptophan -Decarboxylase, welche aus 5-Hydroxytryptophan Serotonin entstehen läßt, identisch. - Nachdem nun SOURKES (zit. HOLTZ, 209) im Jahre 1954 in vitro eine kompetitive Hemmung der Dopadecarboxylase durch Alpha-Methyl-Dopa aufzeigen konnte und der Nachweis auch in vivo (Tierexperimente) von DENGLER und REICHEL (94) für Dopadecarboxylase sowie von WESTERMANN und Mitarb. (457) für die 5-Hydroxytryptophandecarboxylase erbracht wurde, glaubte man zunächst, daß die hypotensive Wirkung auf einer Synthesehemmung für sympathischen Überträgerstoff beruhe. Inzwischen ist man jedoch von dieser Ansicht wieder abgekommen. Nach HOLTZ (207) muß es als zweifelhaft gelten, ob Alpha-Methyl-Dopa während antihypertensiver Behandlung die Fermentaktivität in solchem Maße zu hemmen vermag, daß die Synthese der endogenen Catecholamine unterdrückt wird. Nach SJOERDSMA (388) tritt im akuten Versuch der maximale hypotensive Effekt erst dann ein, wenn bereits wieder normale Dopadecarboxylase-Aktivität besteht. Von den meisten Autoren wird z. Zt. ein kompetitiver Mechanismus zwischen Alpha-methylierten und endogenen Aminen an den sympathischen Rezeptoren angenommen (Alpha-Methyl-Dopamin nach SJOERDSMA, 389; DENGLER, 91, 92; Alpha-

Methyl-Noradrenalin "Corbasil" nach HOLTZ, 207; SCHÄER und ZIEGLER, 401; SCHÜMANN, 417). Von MECHELKE und DENGLER (299) wurde z. B. durch Alpha-Methyl-Dopa eine Hemmung der Aufnahme von H^3 -Arterenol in Gewebeschnitten (in Vitro-Versuch) und durch Alpha-Methyl-Dopa in vivo nachgewiesen. HOLTZ (207) stellte eine Hypothese auf, derzufolge in der Peripherie "Corbasil" die physiologischen Aufgaben des Arterenols übernimmt (geringe orthostatische Wirkung), sie jedoch im Kreislaufzentrum nur "ungenügend" wahrnehmen kann und daher über eine zentrale Dämpfung des Gefäßtonus zur Blutdrucksenkung führt.

Gegen eine ursächliche Bedeutung der Catecholaminsynthesehemmung für den hypotensiven Effekt spricht auch die von CANNON et al. (72) unvermindert gefundene MHMS-Ausscheidung unter Alpha-Methyl-Dopa-Behandlung. SCHAUB und Mitarb. (404, 405) berichten zwar über eine mäßige Abnahme der MHMS-Exkretion im Gesamtkollektiv ihrer Patienten, betonen jedoch, daß diese im Einzelfall der Drucksenkung nicht parallel geht. - Nur bei Phaeochromocytomen, über deren Behandlung mit Alpha-Methyl-Dopa - im Gegensatz zum Carcinoid (BLUMBERG, 50; SCHAUB und Mitarb., 405; SCHMIDT und Mitarb., 412) - günstige klinische Erfahrungen vorliegen (SCHAUB und Mitarb., 404, 405; KUSCHKE, WOELFER und Mitarb., 263 b, 462), fand sich MHMS im Urin vermindert (SCHAUB und Mitarb., 405), so daß hier bei Dauertherapie wahrscheinlich auch der Synthesehemmung ein Anteil an der Blutdrucksenkung zukommt (KUSCHKE, WOELFER und Mitarb., 263 b).

Die hämodynamischen Wirkungen des Alpha-Methyl-Dopa wurden von KRONEBERG (248, 249) in Tierversuchen und von KUSCHKE, WOELFER et al. (263 b, 461, 462) sowie von REINDELL, HOFFMANN, KOENIG und MEIER (362) an Menschen untersucht. Sowohl im akuten wie auch im chronischen Versuch wird übereinstimmend der Senkung des elastischen und peripheren Gesamtwiderstandes die Hauptrolle bei der Blutdrucksenkung zugemessen.

f) Beschränkung der Kochsalzzufuhr - Medikamentöser
Kochsalzentzug

Durch die Entwicklung einer Vielzahl von Diuretika ist die kochsalzfreie bzw. -arme Diät in den letzten Jahren ein wenig in den Hintergrund getreten. MARTINI (288, 289) hat in eindrucksvollen Beispielen gezeigt, wie gut sich ein Teil der essentiellen Hypertonien durch strikte Kochsalzrestriktion alleine beeinflussen läßt. Dabei muß jedoch die tägliche Zufuhr von NaCl unter 1 g liegen, und dies bedeutet naturgemäß für die meisten Patienten eine derartige Belastung, daß eine Langzeittherapie nur unter großen Schwierigkeiten mit Erfolg durchgeführt werden kann. Vorzug einer solchen Therapie ist das völlige Fehlen unerwünschter Nebenwirkungen (HOLTMEIER und Mitarb., 206). Seit Einführung der modernen Saluretika wird nun die s t r e n g kochsalzarme (kochsalzfreie) Ernährung nicht mehr empfohlen, hingegen eignet sich eine kochsalzarme Kost (5 - 10 g/die) zur Unterstützung der medikamentösen Therapie nach wie vor sehr gut, insbesondere wenn gleichzeitig ein Saluretikum verordnet wird (BOCK, 51, 52). HOLTMEIER (203, 204, 206) hat sich in mehreren Veröffentlichungen sehr dafür eingesetzt und gleichzeitig praktische Ratschläge zu ihrer Durchführung gegeben. Daß auch die KEMPNER'sche Reisdiaät, die ebenfalls in ihrer ursprünglichen Form eine einschneidende Belastung für den Patienten bedeutet, in einer Modifikation (intermittierende Kurzzeitkuren) durchaus in der Hochdruckbehandlung heute noch Anwendung finden kann, hat PENSEL (335) gezeigt. - Zweifelsohne ist jedoch die therapeutische Beeinflussung der arteriellen Hypertension über Eingriffe in den Elektrolytstoffwechsel mit der Anwendung zahlreicher neuer Saluretika einfacher geworden, wenngleich diese Stoffe - wie alle anderen Hypotensiva - den Nachteil von z. T. nicht unerheblichen Nebenwirkungen mit sich bringen (Übersicht bei HOLTMEIER und Mitarb., 206).

In vielen Fällen lassen sich erhöhte Blutdruckwerte durch ausschließliche Anwendung eines Saluretikums senken; es werden Blutdruckerniedrigungen um mehr als 100 mm Hg systolisch und 50 mm Hg diastolisch angegeben (GILLIAR und Mitarb., 152; MERTZ, 305). Dies dürfte jedoch nur in Ausnahmefällen zutreffen - im allgemeinen beträgt die maximale Drucksenkung durchschnittlich 25 - 40/10 - 25 mm Hg (BORHANI, 54; BROMMER und MAIDHOF, 61; MAYER - BIRKHOF, 297; LANGE und REGENBOGEN, 266; MERTZ, 305; SPÜHLER und PUPATO, 397; ZIPP und Mitarb., 476). Orthostatische Dysregulationen sind nicht häufig (BORHANI, 54; LANGE und REGENBOGEN, 266; ZIPP und Mitarb., 476), die Drucksenkung erfolgt meist schonend und wird gut vertragen (BRACHARZ et al., 55). Durch gleichzeitige Beschränkung der Kochsalzzufuhr läßt sich die Wirkung der Saluretika steigern (SPÜHLER, 397, ZIPP und Mitarb., 476). Normotone Blutdruckwerte bleiben im allgemeinen unbeeinflusst (BROMMER et al., 51; MAYER - BIRKHOF, 297; MERTZ, 305).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß saluretische Behandlung bei leichten und mittelschweren Hypertonien und insbesondere beim Altershochdruck mit ausgeprägter Arteriosklerose (schonende Blutdrucksenkung!) indiziert erscheint. Weiterhin liegen große Vorteile in den vielfältigen Kombinationsmöglichkeiten mit anderen Antihypertensiva, über welche in den vorangegangenen Abschnitten bereits berichtet wurde (Lit. u. a. BAUGH, 27; BETZIEN und STEINORTH, 43; BLAQUIER und HOOBLE, 49; BUCHER, 63; FEINDT, 119; FELLINGER und Mitarb., 120; HANTSCHMANN, 178; MOESCHLIN, 310; RONNOV-JESSEN, 370; SPÜHLER und PUPATO, 397; SCHNIDER, 413; TRUNINGER und SIEGENTHALER, 446).

Unter den Nebenwirkungen steht neben gastritischen Beschwerden (BROMMER und MAIDHOFF, 61; ZIPP und Mitarb., 476), Harnsäure-Anstieg (BORHANI, 54), Rest-N-Erhöhung (LANGE und REGENBOGEN, 266), Müdigkeit (GILLIAR und

Mitarb., 152; ZIPP und Mitarb., 476) und allergischen Reaktionen (HOLTMEIER, HEILMEYER und MAY, 206) die Gefahr einer Hypokaliämie an erster Stelle (BORHANI, 54; HOLTMEIER und Mitarb., 204, 206; SPÜHLER und PUPATO, 397; ZIPP und Mitarb., 476). Obwohl sie nicht bei jedem Medikament und nicht in jedem Falle auftritt, erscheint bei längerdauernder Therapie regelmäßige Elektrolyt- und EKG-Kontrolle sowie u. U. K^+ -Substitution dringend angezeigt; interessanterweise lassen sich jedoch selbst bei sehr niedrigen Serumkaliumwerten oftmals weder klinische Symptomatik einer Hypokaliämie noch entsprechende EKG-Veränderungen nachweisen (BORHANI, 54; SPÜHLER und PUPATO, 397; ZIPP und Mitarb., 476). Auf die Beziehungen zwischen saluretischer Therapie mit Mehrausscheidung an Kalium und einer gegebenenfalls auftretenden Digitalisüberempfindlichkeit haben BROMMER und MAIDHOF (61) hingewiesen.

Die hypotensiven Wirkungen der verschiedenen Diuretika werden allgemein mit ihren natriuretischen und diuretischen Eigenschaften in Verbindung gebracht. Die zur Anwendung kommenden Substanzen - 1. Quecksilberdiuretika, 2. Sulfonamid-Derivate (Acetazolamid, Benzothiadiazine, Sulfamylierte Benzophenone), 3. Aldosteron-Antagonisten - greifen in verschiedener Weise in tubuläre Jonentransport-Mechanismen ein. Übersichten finden sich bei HERKEN (191) und KRÜCK (257). Die Aldosteron-Antagonisten (Spirolactone) blockieren auf Grund ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit Aldosteron kompetitiv dessen Wirkung am distalen Nierentubulus und führen so zu einer Reduzierung der Natrium-, Chlorid- und Wasserdiurese sowie der Kaliumexkretion. Die Gefahr einer Hypokaliämie ist daher bei Anwendung dieser Substanzen nicht gegeben.

Die unter 1. und 2. genannten Stoffe beeinflussen den Ionenaustausch am proximalen Tubulus in unterschiedlicher, z. T. nicht völlig geklärter Weise (bei Acetazolamid z. B. Carboanhydrasehemmung!); insgesamt wird

die Reabsorption von Natrium oder Chlorid und Wasser durch die einzelnen Präparate verschieden stark gehemmt, so daß es zu konsekutiver Mehrausscheidung kommt. Auch Kalium geht vermehrt verloren: Bei Anwendung von Chlorothiazid oder Hydrochlorothiazid kann es z. B. zum Absinken des Serumkaliums kommen, während die Plasmawerte für Natrium und Chlorid im allgemeinen unverändert bleiben (BORHANI, 54; SPÜHLER und PUPATO, 397). In den Erythrocyten menschlicher Hypertoniker fand GESSLER (143) nach 14-tägiger Chlorthalidon-Behandlung (-sulfamyliertes Benzophenon) parallel zur Blutdrucksenkung deutliche Änderungen der Na^+ - und K^+ - Konzentrationsgradienten, d. h. der extra-intrazellulären Ionenverteilung. RUBIN (371) konnte in vitro zeigen, daß Chlorthiazid den Natriumgehalt isolierter Aortenstreifen verändert. Falls diese Befunde repräsentativ für die gesamte Gefäßmuskulatur sind, wäre nach der FRIEDMAN'schen Theorie (129) eine Abnahme des glatten Gefäßmuskeltonus zu erwarten. Nach RUBIN (371) findet sich nun bei hämodynamischen Untersuchungen unter Saluretika-Medikation tatsächlich eine Abnahme des peripheren Gesamtwiderstandes (bei unvermindertem HMV und Plasmavolumen) als Ursache der Blutdrucksenkung.

An isolierten Aortenstreifen der Ratte vermindern sowohl Quecksilber-Diuretika als auch Sulfonamid-Derivate verschiedenen Wirkungstyps in vitro die durch Nor-Adrenalin ausgelösten Kontraktionen (RUBIN, BEAUREGARD und FREEMAN, 373). Eine Abschwächung der Adrenalin- und Nor-Adrenalinwirkung wurde auch am isolierten Kaninchenohr (RUBIN et al., 373) und - in vivo - am Blutdruck von Hunden gefunden (BEAVERS und BLACKMORE, 29). Somit käme eine verminderte Ansprechbarkeit des Gefäßsystems auf pressorische Reize unter Saluretika-Behandlung auf Grund von extra-intrazellulären Ionenverschiebungen als Ursache für eine

Senkung des peripheren Widerstandes in Betracht, welche dann zur Blutdrucksenkung führt. Initial könnte auch eine Reduzierung des Plasmavolumens eine zusätzliche Rolle spielen (GIFFORD et al., 147). Bei langdauernder Therapie jedoch haben Änderungen des Plasmavolumens und Natriumentzug aus dem Organismus sehr wahrscheinlich keine Bedeutung für die hypotensive Wirkung. In diesem Zusammenhang muß erwähnt werden, daß es RUBIN et al. (372) 1961 gelang, einen dem Chlorothiazid verwandten Benzothiadiazinkörper (Diazoxid) zu synthetisieren, der sich durch starke hypotensive Eigenschaften bei fehlender diuretischer und natriuretischer Wirkung auszeichnet. Auch hier ist die Nor-Adrenalin-Wirkung am isolierten Aortenpräparat abgeschwächt: bei Infusionen mit Diazoxid sinkt der periphere Gesamtwiderstand ab (RUBIN, 371). Es scheint also möglich, daß die antihypertensive Wirkung der Diuretika nicht durch einfachen Kochsalzentzug sondern durch Änderung der Ionenverteilung im Organismus zustande kommt.

g) Monoamin-Oxydase-Hemmer:

Von verschiedenen Stoffgruppen, welche sich gemeinsam durch Hemmung des Fermentes Monoamin-Oxydase (MAO) auszeichnen, haben einige Hydrazinderivate in der Klinik bei der Behandlung von depressiven Zuständen, Angina pectoris und auch der Hypertonie Anwendung gefunden. Zusammenfassende Darstellungen finden sich bei PLETSCHER, GEY und ZELLER (351) sowie bei PLETSCHER (347). Der am besten untersuchte und meistverwandte MAO-Hemmer dieser Art ist Iproniazid (Marsilid^R) - in seiner chemischen Struktur dem Isoniazid (INH, Rimifon^R) nahe verwandt. Wie letzteres war auch Marsilid ursprünglich als Tuberculostaticum entwickelt worden. Nach anfänglichen Versuchen nahm man jedoch bald von der allgemeinen therapeutischen Anwendung

Abstand, da die Zahl der unerwünschten und störenden Nebenwirkungen im Vergleich zu INH wesentlich höher war und in keinem Verhältnis zum oft nur "symptomatischen" Therapieerfolg stand (O'CONNOR et al., 79). Hingegen wurden verschiedene MAO-Hemmer auf anderen Gebieten mit Erfolg eingesetzt; zahlreiche Veröffentlichungen über günstige Erfahrungen bei der Behandlung von exogenen und endogenen Depressionen liegen vor (BENAIM und DIXON, 36; CRISP et al., 83; FEVERS, 121; GEYER, 146; GOLDMAN, 157). Desgleichen sind die Befunde CESARMAN's (76 a; 77) bei Angina pectoris-Kranken unter MAO-Hemmer-Therapie seither von einer Vielzahl von Autoren überprüft und z. T. bestätigt worden (DIGHIERO und Mitarb., 97; GERBAUX und LENEGRÉ, 140; GRIFFITH, 167; HOLZMANN, 215; JOLLY, 229; MASTER, 290; PADER, 326; RUSSEK, 375; SHOSHKES et al., 305; SCHAUB, 403; SCHWEIZER, 428, 429; THALER, 442; TOWERS und WOOD, 445; ZBINDEN und MOESCHLIN, 469). CESARMAN (76 a; 77) fand bei einer größeren Anzahl seiner Patienten mit schwerster Stenokardie, daß die Verabfolgung von Iproniazid (150 mg/die) nach einer Latenzzeit von 3 - 12 Tagen völliges Verschwinden der Symptomatik und deutliche Besserung der pathologischen EKG-Befunde bewirkte. Nach dem Absetzen des Medikamentes kehrten die Beschwerden zwischen dem 3. - 8. Tag wieder (CESARMAN, 76 a; 77). In einer seiner ersten Mitteilungen vermerkte CESARMAN (76 a; 77) freilich schon, daß die mit dem klinischen Erfolg Hand in Hand gehende Steigerung des Wohlbefindens und die konsekutiv vermehrte psychomotorische Aktivität der Patienten den Therapeuten vor ein großes Problem stellen könnten: die Entscheidung, welche Belastungen im Einzelfalle bei völliger Schmerzfreiheit gefahrlos zumutbar sind! Die vom Erstbeschreiber beobachteten Nebenwirkungen des Präparates stellten hingegen nach seiner Ansicht kein Hindernis für dessen Anwendung dar. - Dieses Bild ist nun in der Folgezeit von

CESARMAN (75) selbst wie auch von einer ganzen Reihe anderer Autoren kritisch beleuchtet, z. T. bestätigt, ergänzt oder abgelehnt worden. Demnach findet sich langsamer Wirkungseintritt - je nach Präparat etwas different, jedoch niemals vor dem dritten Tag, im Durchschnitt nach etwa 7 - 10 Tagen und bis zum 35. Tag der Therapie. Danach kommt es zum völligen Verschwinden der pektanginösen Schmerzen oder zur Minderung der stenokardischen Anfallsfrequenz und zur Besserung der Anstrengungstoleranz. Nach dem Absetzen der Medikation dauert die Wirkung auf Intensität und Zahl der Anfälle noch einige Zeit an (CESARMAN, 75; DIGHIERO et al., 97; GRIFFITH, 167; MASTER, 290; SCHAUB, 403; SCHWEIZER, 428; ders. und v. PLANTA, 429; THALER, 442; TOWERS und WOOD, 445). Nach allgemeiner Ansicht erwies sich unter verschiedenen Drogen bisher Marsilid am wirksamsten, wenngleich diesem Präparat auch die höchste Zahl unerwünschter oder störender Nebenwirkungen zukommt (DIGHIERO et al., 97; GERBAUX et al., 140; HOLZMANN, 215; SCHAUB, 403; ZBINDEN und MOESCHLIN, 469). Insbesondere nach längerer Behandlung (SHOSHKES et al., 385) und auch bei schwersten Fällen von Angina pectoris (MASTER, 290; TOWERS und WOOD, 445) waren die Behandlungsergebnisse sehr gut. "I have never seen anything like it in my many years of practice and interest in coronary disease" (MASTER, 290). Die von CESARMAN (75 - 77) anfänglich mitgeteilten Besserungen der EKG-Befunde konnten allerdings von der Mehrzahl der Nachuntersucher nicht bestätigt werden (DIGHIERO et al., 97; HOLLANDER et al., 202; MASTER, 290; RUSSEK, 375; SCHWEIZER, 428; SCHWEIZER und v. PLANTA, 429; THALER, 442). - Wie bereits oben erwähnt, treten - vor allem unter Therapie mit Marsilid - mehr oder weniger ernsthafte Nebenwirkungen auf: Blutdrucksenkung, Leberparenchymschädigung, Schlafstörungen,

Schwindel, Impotenz, Miktionsstörungen, Obstipation, trockener Mund, spontane Muskelzuckungen, - seltener auch reversible Rot-Grün-Blindheit, periphere Neuritis oder psychotische Zustände (CESARMAN, 75, 76 a, 77; GREEN und SAWYER, 163; GRIFFITH, 167; HOLZMANN, 215; JOLLY, 229; MASTER, 290; TOWERS und WOOD, 445; SCHWEIZER, 428, 429; ZBINDEN und MOESCHLIN, 469). - Nach MASTER (290), JOLLY (229), RUSSEK (375), SCHAUB (403) sowie TOWERS und WOOD (445) sollte insbesondere Iproniazid jedoch in den schweren und anderer Therapie unzugänglichen Fällen von Angina pectoris angewandt werden; klinische Überwachung wird im Hinblick auf die nicht gänzlich von Risiken freie Behandlung dringend angeraten. Neuere Präparate scheinen sich auch für die ambulante Therapie zu eignen (GERBAUX und Mitarb., 140; SCHAUB, 403; THALER, 442).

Eine gesonderte Besprechung erfordern zwei der oben genannten Nebenwirkungen: Leberparenchymschädigung und hypotensive Wirkung; jene - weil sie als deletäre Folge den Gebrauch von MAO-Hemmern erheblich eingeschränkt hat -, diese, weil sie Anlaß zur Weiterentwicklung solcher Stoffe, zur Erschließung eines neuen Anwendungsgebietes sowie schließlich zu vielfältigen Untersuchungen über Zusammenhänge zwischen Catecholaminstoffwechsel und Blutdruckregulation gegeben hat. - Über Fälle von Ikterus oder pathologische Veränderungen der Leberfunktionsproben unter MAO-Hemmer-Behandlung berichten u. a. BENAÏM und Mitarb. (36), CRISP et al. (83), FISHER und OLIVER (123), GILLESPIE, TERRY und SJOERDSMA (150), GREENBLATT und KAHN (164), MASTER (290) und SCHAUB (403). Die Erkrankung kann einen tödlichen Ausgang nehmen (FISHER und OLIVER, 123). Von JOLLY (229) wird die Ikterushäufigkeit unter Iproniazid-Therapie mit 1 : 3000 bis 1 : 4000 angegeben, die Letalität mit 20 - 25 %. Kennzeichnend sind plötzliches Auftreten

zu jeder Zeit während und auch nach Abschluß der Behandlung sowie rapider Verlauf; eine Beziehung zur verabfolgten Dosis besteht nicht (JOLLY, 229). Die Hepatotoxizität verschiedener Hydrazin-Derivate ist unterschiedlich (CRISP et al., 83; LÄUPPI und PILLER, 269; SCHAUB, 403); ob sie bei ihnen im Vergleich zu anderen Pharmaka besonders ausgeprägt ist, erscheint nach PILLER und LÄUPPI (269) fraglich. Im Tierversuch ließen sich Leberparenchymschädigungen nur unter besonderen Versuchsbedingungen (hohe Dosierung, Verabreichung mit Schlundsonde) erzeugen (LÄUPPI und PILLER, 269). Histologisch handelt es sich um eine hepatozelluläre Schädigung (BENAIM und Mitarb., 36; FISHER und OLIVER, 123; LÄUPPI und PILLER, 269), die von einer Virushepatitis nicht unterschieden werden kann (PLETCHER und Mitarb., 351). PLETSCHER, GEY und ZELLER (351) erwähnen als mögliche, ursächlich bei der Entstehung einer solchen "Hepatitis" beteiligte Faktoren: direkte Hepatotoxizität, Aktivierung einer Virushepatitis, Verschlechterung eines vorbestehenden Leberschadens, Verstärkung der Wirkung anderer Pharmaka, Koinzidenz mit Virushepatitis, allergischer Mechanismus. Beweise für die Richtigkeit dieser oder jener Theorie stehen jedoch noch aus. - Nicht verschwiegen werden darf schließlich, daß eine ganze Reihe von Autoren - u. a. DIGHIERO et al. (97), SHOSHKES et al. (385) - bei ihren Patienten in keinem Fall eine Leberschädigung feststellen konnte.

Sowohl bei der Behandlung von Depressionen (FERVERS, 121; GOLDMAN, 157) als auch der Angina pectoris (DIGHIERO et al., 97; GRIFFITH, 163; SCHWEIZER und v. PLANTA, 429; SHOSHKES et al., 385; TOWERS und WOOD, 445) trat unter Behandlung mit MAO-Hemmern in einem gewissen Prozentsatz Blutdruckabfall ein, welcher vorwiegend orthostatischer Natur war (CESARMAN, 76 a; GRIFFITH, 167; THALER, 442) und mehrfach dramatisches Ausmaß annahm (SCHAUB, 403; SCHLAKE, 409;

ZBINDEN und MOESCHLIN, 469). Es kann bis zum Kreislaufkollaps kommen (CESARMAN, 76 a). Nach SCHWEIZER und v. PLANTA (429), SCHLAKE (409) und CESARMAN (75, 76 b) werden sowohl hyper- als auch normotone Blutdruckwerte gesenkt - letztere allerdings in geringerem Maße als erstere. Iproniazid scheint die stärkste hypotensive Wirksamkeit zu besitzen (DIGHIERO et al., 97; GERBAUX und LENEGRE, 140) - zumindest unter den Stoffen, welche bei der Therapie von Stenokardien zur Anwendung gelangten. JOLLY (229) spricht von einer unvorhersagbaren hypotensiven Wirkung bei Marsilid, welche allerdings am häufigsten bei Dosen über 150 mg/die auftritt (GERBAUX und LENEGRE, 140; JOLLY, 229). Auf die Möglichkeiten der Infarktentstehung und der Verschlimmerung einer bereits bestehenden Coronarinsuffizienz bei akutem Blutdruckabfall wird im Zusammenhang mit MAO-Hemmer-Therapie mehrfach hingewiesen (GERBAUX et al., 140; JOLLY, 229; MASTER, 290; SCHWEIZER und v. PLANTA, 429). Die zunächst mehr oder weniger zufällig "als Nebenwirkung" beobachtete hypotensive Wirkung von Iproniazid und verwandten Präparaten führte dazu, MAO-Hemmer gezielt in die Hochdruck-Behandlung einzuführen und so den bisher bekannten und verfügbaren Antihypertensiva neue Drogen an die Seite zu stellen. Eine eingehende Untersuchung der antihypertensiven Eigenschaften von Iproniazid wurde von CESARMAN (75) veröffentlicht. Auch hier setzte die Wirkung des Mittels erst nach einer Latenzzeit ein und hielt nach dem Absetzen noch eine Weile an. Senkungen des systolischen und diastolischen Blutdruckes im Liegen um 5 - 15 % der Ausgangswerte sah CESARMAN (75) in ca. 50 % der Fälle. Häufiger (86,5 % der Fälle) und in ihrem Ausmaß stärker (bis 50 % der Ausgangswerte) trat eine Blutdrucksenkung im Stehen auf. In beiden Fällen wurden systolische Werte stärker beeinflusst als diastolische. Jüngere Patienten sprachen auf die Medikation am besten an. Die Drucksenkung war umso größer, je höher

das Ausgangsniveau gelegen hatte. - Bezüglich auftretender Nebenwirkungen kann auf das weiter oben Gesagte verwiesen werden. - Über gute Erfolge bei antihypertensiver Therapie mit Marsilid und anderen MAO-Hemmern berichten auch verschiedene weitere Autoren: eindeutige Blutdrucksenkungen in ihrem Patientengut sahen ASSALI und DASGUPTA (13) in 50 %, NUSSBAUM (320) in 77 %, SCHARFF und STÖGER (402) in 65 - 70 % der Fälle. Der hauptsächliche Effekt ist nach übereinstimmender Ansicht der meisten Untersucher orthostatischer Natur (ASSALI und DASGUPTA, 13; DOLIVO, 98; GILLESPIE jr., TERRY und SJOERDSMA, 150, 151; HARNES, 179; MARONDE et al., 286; SJOERDSMA und Mitarb., 390; STAUB, 431); für neuere Präparate gilt dies anscheinend nicht ohne weiteres. Auffällige Änderungen der Pulsfrequenz scheinen unter der Behandlung nicht aufzutreten (GILLESPIE, TERRY und SJOERDSMA, 150; ORVIS, TAMAGNA und THOMAS, 322). Nach GILLESPIE, TERRY und SJOERDSMA (150) kann durch Zugabe von Thiaziden eine verstärkte Senkung auch des Ruheblutdrucks erzielt werden. Im übrigen führen gleichzeitig verabfolgte Saluretika - wie auch bei anderen Antihypertensiva - generell zu einer Wirkungssteigerung (BREST und MOYER, 57; MAXWELL et al., 292) und verhelfen zur Dosiseinsparung (ORVIS, TAMAGNA und THOMAS, 322). Die bei den einzelnen Präparaten benötigten Dosen sind verschieden groß - z. B. für Marsilid 100 - 200 mg/die (HARNES, 179; NUSSBAUM, 320; ORVIS und Mitarb., 322; SCHARFF und STÖGER, 402), für Catron^R (beta-phenyl-isopropylhydrazin) ca. 12,4 - 25 mg/die (GILLESPIE und Mitarb., 150; ORVIS und Mitarb., 322).

Erwähnenswert ist die Tatsache, daß im Laufe der Jahre neuere MAO-Hemmer entwickelt werden konnten, die - im Vergleich zu Iproniazid - bei ebensostarker antihypertensiver Wirksamkeit wesentlich geringere Neben-

wirkungen zeigten (HOLLANDER et al., 202) und deren rein orthostatischer Effekt geringer ist (STAUB, 431). Wenn auch bisher MAO-Hemmer noch nicht Eingang in die allgemeine Hochdrucktherapie gefunden haben, so erscheint doch - gerade im Hinblick auf die Erfahrungen mit solchen Stoffen - ihre Weiterentwicklung und klinische Erprobung sehr nützlich. Auf Grund seiner Erfahrungen ist GILLESPIE jr. (148) z. B. davon überzeugt, daß MAO-Hemmer vom Typ des Catron^R die Ganglienblocker in der Behandlung der schweren Hypertonieformen ersetzen könnten. "Il n'est cependant pas exclu que de nouvelles synthèses apportent des inhibiteurs de la monoamine-oxydase moins toxiques, et dont les qualités antihypertensives seraient d'autant plus précieuses qu'elles s'accompagneraient d'un effet stimulant central" (DOLIVO, 98).

Seit ZELLER und BARSKY (474) im Jahre 1952 die Monoamin-Oxydase-hemmende Eigenschaft von Iproniazid sowohl in vitro als auch in vivo an Ratten und Meerschweinchenleber bzw. -Gehirn nachweisen konnten (s. a. ZELLER und Mitarb., 472, 473), ist die Pharmakologie und Biochemie der unter dem Namen MAO-Hemmer zusammengefaßten Substanzen eingehend untersucht worden. Die inzwischen neu entdeckten mannigfachen Wirkungen lassen die zunächst angenommenen einfachen Zusammenhänge zwischen dem beobachteten Phänomen und den pharmakologischen Eigenschaften z. T. als sehr fraglich erscheinen. Die Entwicklung ist noch im Fluß, ein eindeutig klares Bild ist bis jetzt nicht zu gewinnen. Im Folgenden sollen die wesentlichsten Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen angeführt und einige Hypothesen bezüglich der Wirkungsweise solcher Stoffe erwähnt werden.

Man unterscheidet kurz- und langwirkende MAO-Hemmer. Klinisch oder experimentell bedeutsam - weil auch in

vivo wirksam - sind in der 1. Gruppe Harman-Derivate, in der 2. Gruppe hauptsächlich Hydrazin-Derivate sowie einige Substanzen mit andersartiger chemischer Struktur. Die Fermenthemmung in vitro ist im ersten Falle reversibel, im zweiten praktisch irreversibel (PLETSCHER, 347). Klinische Bedeutung erlangten nur Stoffe der letzteren Gruppe. Für si - wie auch für Harman-Derivate - wurde MAO-Hemmung an den verschiedensten Tierspezies und Organen (auch beim Menschen! GAUROT und Mitarb., 137) in einer Vielzahl von Untersuchungen nachgewiesen (CORNE und GRAHAM, 80; CROUT et al., 84; DAVISON et al., 89; GAUROT und Mitarb., 137; GREEN und ERICKSON, 162; SJOERDSMA, GILLESPIE und UDELFRIED, 390; SPECTOR, SHORE und BRODIE, 395; SCHAYER, 406). Neben Speziesdifferenzen, auf die von sehr vielen Autoren hingewiesen wird (z. B. PLETSCHER, 348; SPECTOR und Mitarb., 395; WEIL-MALHERBE und Mitarb., 455), finden sich auch in einzelnen Organen stark unterschiedlich ausgeprägte Wirkungen - z. B. in Leber und Gehirn (DAVISON et al., 89). Nach HORITA und McGRATH (218) bestehen Beziehungen zwischen der chemischen Struktur und der Organspezifität. - Durch Vorbehandlung mit Harmanderivaten können hydrazinbedingte Fermenthemmung und Veränderungen des Monoaminstoffwechsels ganz oder teilweise aufgehoben werden (HORITA und McGRATH, 217; PLETSCHER und BESENDORF, 352). -

Die Rolle der Monoamin-Oxydase im Stoffwechsel der einzelnen Catecholamine und ihrer Metaboliten - z. B. Adrenalin, Arterenol, Serotonin, Tyramin - ist zwar noch nicht endgültig geklärt (im nächsten Kapitel soll darauf noch näher eingegangen werden), fest steht jedoch, daß bei ihrer Hemmung durch Derivate des Hydrazins bzw. Harmans in mehreren Organen ein Anstieg der endogenen Catecholamine zu beobachten ist: für Nor-Adrenalin wurde dies im Gehirn (CROUT

et al., 84; GAUROT und Mitarb., 137; GREEN und ERICKSON, 162; PLETSCHER, 349, 350; SHORE, 382; SPECTOR und Mitarb., 395) und Myokard (CROUT et al., 84; PLETSCHER und Mitarb., 348, 353) nachgewiesen. Für Serotonin findet sich eine Zunahme des Gewebsgehaltes im Gehirn (GAUROT und Mitarb., 137; GEY und PLETSCHER, 144; HOLTZ und Mitarb., 211; PLETSCHER, 349; SHORE, 382; SPECTOR und Mitarb., 395). Der Catecholaminverlust isolierter, spontan schlagender Meerschweinchen-Atria ist unter Behandlung mit MAO-Hemmern reduziert bzw. unterdrückt (PEPEU et al., 336); der post-mortem-Schwund von Serotonin aus dem Rattenhirn kann durch Applikation von Iproniazid verringert werden (GEY und PLETSCHER, 145). Bei Parkinson-Kranken steigt der erniedrigte Arterenol- und Serotoningehalt verschiedener Hirnregionen unter MAO-Hemmer-Therapie auf normale Werte an (BERNSHEIMER und HORNYKIEWICZ, 38). - INH, welches die Monoamin-Oxydase nicht hemmt (ZELLER und BARSKY, 474; KAMIJO, KOELLE und WAGNER, 231), zeigt keinerlei Einfluß auf den Monoaminspiegel der Gewebe. Auch nach Pyrogallol (Hemmstoff der Catechol-O-methyl-Transferase - eines weiteren Enzyms, welches im Catecholaminstoffwechsel eine wichtige Stellung einnimmt) findet sich bei Ratten kein Anstieg der endogenen Catecholamine im Herz und Hirn; gleichzeitige Verabfolgung von Pyrogallol und Iproniazid ergibt keine Wirkungssteigerung des letzteren (CROUT, CREVELING und UDENFRIEND, 84). Hingegen wird die Wirkung von Reserpin und Tetrabenazin (Benzochinolin-Derivat) auf den Monoamingehalt der Gewebe vor allem im Gehirn verschiedener Tierarten durch MAO-Hemmer zu einem Teil antagonisiert: Iproniazid- oder Catron-Vorbehandlung mindert z. B. den reserpinbedingten Catecholamin- und Serotoninabfall im Gehirn von Ratten, Mäusen und Kaninchen (PLETSCHER, 349; 350; WEIL-MALHERBE et al., 455); umgekehrt verhindert Reserpin den Arterenol-Anstieg nach Catron (WEIL-MALHERBE et al.,

-55). Iproniazid wirkt der Senkung des Catecholamin-
gehaltes isolierter Meerschweinchen-Atria (PEPEU et
al., 1956), der Adrenalinverarmung des Ratten-Neben-
nierenmarkes (HOLTZ, BALZER und WESTERMANN, 211),
sowie dem histochemisch nachweisbaren Serotoninverlust
im enterochromaffinen System des Dünndarmes von Meer-
schweinchen nach Reserpingaben entgegen (ZBINDEN,
PLETSCHER und STUDER, 470). Ebenfalls wird die durch
Rauwolfia-Alkaloide erzeugte Sedierung und Hypothermie
bei Kaninchen, Hunden und Katzen gehemmt bzw. umge-
kehrt (BÄCHTOLD und PLETSCHER, 24; DAVISON, 89;
ELTHERINGTON und Mitarb., 104; ESTLER, 199) - und
zwar in Parallelität zur MAO-Hemmung in der Leber
und im Gehirn (DAVISON et al., 89; ELTHERINGTON und
HOBBA, 104). Da INH sowohl die Fermentaktivität
(s. o.) als auch die Reserpinwirkungen unbeeinflusst
läßt (PEPEU und Mitarb., 336; PLETSCHER, 349, 350;
ZBINDEN, PLETSCHER und STUDER, 470), diskutierte man
teilweise einen direkten Zusammenhang zwischen Ferment-
Blockade und Antagonismus Reserpin - MAO-Hemmer; als
alleiniger Mechanismus erscheint dies jedoch unwahr-
scheinlich (PEPEU und Mitarb., 336). - Zur Erklärung
der bisher geschilderten Phänomene bieten sich meh-
rere Hypothesen an.

Durch Untersuchungen an Thrombozyten (PAASONEN und
PLETSCHER, 324) am Ratten-Nebennierenmark (ZBINDEN
und STUDER, 471), am enterochromaffinen System des
Meerschweinchen-Dünndarmes (ZBINDEN, PLETSCHER und
STUDER, 470) sowie am Gehirn von Ratten, Mäusen
und Kaninchen (GREEN und SAWYER, 163; PLETSCHER,
350) wird der Gedanke einer durch Monoamin-Oxydase-
Inhibitoren induzierten "Resistenz gegen Aminfrei-
setzung" gestützt. Nach HUCOVIC und MUSCHOLL (223,
224) ist bei Hemmung des Enzyms mit Harmalin der
Arterenol-output aus dem isolierten, perfundierten
Kaninchenherzen (und damit aus den sympathischen
Nervenendigungen) bei postganglionärer sympathischer

Nervenreizung um ca. die Hälfte verringert. Während BROWN und GILLESPIE (62) in ähnlichen Versuchen an der Katzenmilz durch Iproniazid keine Änderungen der Noradrenalin-Abgabe fanden, kamen DAVEY, FARMER und REINERT (88) bei Untersuchungen mit Niamid zu dem Schluß, daß MAO-Hemmer unter anderem mit dem "re-uptake" freigesetzten Arterenols durch die sympathischen Nervenendigungen interferieren. - Auf die komplizierten Verhältnisse der Bindungs- und Speicherungsmechanismen von Catecholaminensoll im folgenden Kapitel näher eingegangen werden.

Nach PEPEU, ROBERTS und GIARMAN (336) wirkt Hemmung der Aminfreisetzung bei der Erhöhung des Catecholamin-Gewebsspiegels und dem Reseryin-Antagonismus mit reduzierter Aminzerstörung auf Grund von MAO-Hemmung zusammen. PAASONEN und PLETSCHER (324; 325), SPECTOR, KUNTZMAN, SHORE und BRODIE (394) sowie CROUT, CRUVELING und UDENFRIEND (84) konnten zeigen, daß eine derartige Abbauverzögerung zumindest in bestimmten Geweben (z. B. Herz, Gehirn, Thrombozyten bzw. Blutplasma) eine Rolle spielen kann. Nach PLETSCHER, GEY und ZELLER (351) werden Dopamin, Tyramin, Tryptamin und Serotonin vorwiegend durch primäre oxydative Desaminierung inaktiviert bzw. metabolisiert - wie dies für Tyramin und Serotonin beispielsweise durch Messung ihrer und ihrer Metaboliten-Ausscheidung bei MAO-Hemmung wahrscheinlich gemacht wurde (SCHAYER, 406 a; SJOERDSMA, GILLESPIE und UDENFRIEND, 390). Für Arterenol und Adrenalin liegen die Verhältnisse komplizierter: bei Monoamin-Oxydase-Blockierung kann alternativ der Abbauweg über die Catechol-O-methyl-Transferase beschritten werden; nach AXELROD und Mitarb. (14, 17, 19, 20) ist er sogar der allein bedeutsame Inaktivierungsmechanismus. Andere Ergebnisse lassen vermuten, daß Monoamin-Oxydase beim lokalen Abbau der aus Gewebsspeichern freigesetzten Catecholamine die Hauptrolle

spielt, während innerhalb der Blutzirkulation die Catechol-O-methyl-Transferase von primärer Bedeutung ist (CROUT, CREVELING und UDENFRIEND, 84; GOLDSTEIN, FRIEDHOFF, WORTIS und GERTNER, 158; SPECTOR, KUNTZMAN, SHORE und BRODIE, 394). AXELROD, WITHBY und HERTTING (17) fanden nach MAO-Hemmung bei Katzen erhöhte Plasma- und Gewebskonzentrationen für - durch O-Methylierung entstandenes - Normetanephrin, KIRSHNER, MC GOODALL und ROSEN (236, 160) nach Adrenalin-Infusion bei gleichzeitiger Fermentblockade erhöhte Metanephrin- und erniedrigte MOMA-Ausscheidung. RESNICK (365) ist der Ansicht, ein Teil der im Folgenden noch zu schildernden pharmakologischen Effekte könne durch einen Anstieg für Normmethanephrin und Metanephrin zustandekommen. Jedoch stellt O-Methylierung nach KIRSHNER und Mitarb. (236, 160) nicht immer den ersten Schritt auf dem Abbauweg dar, dem erst in einer Sekundärphase die oxydative Desaminierung der gebildeten Metanephrine folge. Trotz der geschilderten Problematik - die durch Species- und Präparat-Unterschiede in den einzelnen Experimenten noch verschärft wird - , kann wohl zusammenfassend gesagt werden, daß Abbau und Inaktivierung der Catecholamine durch Hemmung der Monoamin-Oxydase teilweise blockiert und verzögert werden, und daß sich die Veränderungen im Gewebsgehalt an Monoaminen ebenfalls teilweise dadurch erklären lassen.

Am isolierten Tierherz-Präparat und auch am Herzen "in situ" zeigen Iproniazid und andere MAO-Inhibitoren negativ inotrope Wirkung (ACEVES et al., 2; ALLMARK et al., 3; PLETSCHER und PELLMONT, 354), auch positiv inotrope Wirkung wurde jedoch beobachtet (PELLMONT, 334; PEPEU et al., 336). Auf Grund seiner Untersuchungen kommt PELLMONT (334) zu dem Ergebnis, daß der beobachtete Druckabfall im linken

Ventrikel lediglich durch periphere Vasodilatation und Blutdrucksenkung zustande kommt. Übereinstimmend wird im akuten Experiment eine Erhöhung des Coronardurchflusses konstatiert (ACEVES et al., 2; ALLMARK et al., 3; PEPEU et al., 336; PLETSCHER und PELLMONT, 354); Coronarwiderstand und Sauerstoffverbrauch des linken Ventrikels nehmen ab (CAHN und HEROLD, 69). Die Wirkungen auf die Frequenz sind in einzelnen Versuchen unterschiedlich (z. T. wohl auf Dosierung oder Präparatwahl zurückzuführen): Frequenzzunahme (CAHN und HEROLD, 69; GOLDBERG und Mitarb., 155; LENSEN, 272; PEPEU et al., 336) wird ebenso wie Frequenzabnahme (ACEVES et al., 2; CAHN und HEROLD, 69; PELLMONT, 334) beobachtet. BALZER und HOLTZ (25) sahen im akuten Versuch nach i. v.-Injektion von 40 mg Iproniazid bei Katzen nach transitorischer Blutdrucksteigerung längerdauernden Blutdruckabfall. LENSEN (272) stellte bei Hunden nach langsamer Injektion von 100 mg Marsilid keinerlei Blutdruckbeeinflussung fest; in vertikaler Position zeigte sich jedoch eine Depression der kardiovaskulären Adaptationsmechanismen. Auch der Carotissinusreflex war abgeschwächt. Aus einer Reihe weiterer Untersuchungen wird über Drucksenkungen im akuten Versuch nach Iproniazid, Tersavid und Niamid berichtet (ACEVES et al., 2; CAHN und HEROLD, 69; GOLDBERG und Mitarb., 155; KLEIN, 237; PELLMONT, 334; PLETSCHER und PELLMONT, 354). Der periphere Gefäßwiderstand nimmt ab (CAHN und HEROLD, 69). Ein anderer MAO-Hemmer (Catron^R) erzeugte im akuten Versuch signifikanten Blutdruckanstieg, der durch Vorbehandlung mit einem Adrenolytikum (Dibenzylin) geblockt werden konnte (ELTHERINGTON und HORITA, 104); zur Erklärung nehmen die Verfasser eine indirekte, amphetaminähnliche Wirkung an, die auf Grund struktureller Ähnlichkeit der Drogen durch

Catecholaminfreisetzung aus den Gefäßen zustandekomme.

Bei therapeutischer Anwendung eines MAO-Hemmers sahen HORWITZ, GOLDBERG und SJOERDSMA (221) bei Angina pectoris-Kranken im Arbeitsversuch (Ergometrie) eine Minderung des maximalen Blutdruckanstiegs und der Frequenz sowie eine Zunahmeder Belastungszeit. Interessant schließlich sind Beobachtungen von ASSALI und DASGUPTA (13): Beim Menschen wurden im akuten Versuch durch i. v.-Injektion von Iproniazid bzw. Carboxazid weder Frequenz noch Blutdruck im Stehen oder Liegen beeinflusst. Bei längerer Iproniazid-Medikation trat jedoch (vorwiegend) orthostatische Hypotonie auf, welcher Abfall des HMV, der GFR, der Urinausscheidung und des renalen Plasmaflusses sowie ein Anstieg des Nierengefäßwiderstandes parallel gingen. Die Verfasser erklären die orthostatische Hypotonie durch Versacken des Blutes im venösen Anteil des Gefäßsystems ("venous pooling"). KLEIN (237) registrierte im akuten Versuch mit Niamid bei Hypertonikern (Methode nach Broemser-Ranke) Blutdruckabfall, Amplitudenverkleinerung sowie Abnahme des Schlag- und Herzminutenvolumens. SJOERDSMA (389) verabreichte insgesamt acht verschiedene MAO-Hemmer und wies mit Hilfe des Tryptamin-Ausscheidungstests nach, daß orthostatisch-hypotensiver Effekt immer mit effektiver Enzymhemmung koordiniert war.

Die Wirkungen verschiedener kreislaufaktiver Monoamine erfahren durch Iproniazid und ähnliche Substanzen im akuten Versuch eine unterschiedliche Beeinflussung. Während die Blutdruckerhöhung nach Dopamin, Tyramin und Tryptamin durch derartige Substanzen verstärkt wird (BALZER und HOLTZ, 25; CORNE und GRAHAM, 80; GOLDBERG und SJOERDSMA, 155), bleibt diejenige nach Adrenalin oder Nor-Adrenalin unbeeinflusst (CORNE und GRAHAM, 80; ELTHERINGTON

und HORITA, 104; GOLDBERG und SJOERDSMA, 155; GRIESEMER, BARSKY, DRAGSTEDT, WELLS und ZELLER, 165; KAMIJO, KOELLE und WAGNER, 231) oder wird abgeschwächt (LENSEN, 272). Bei Enzymhemmung mit Tersavid sahen ACEVES, PULIDO und MENDEZ (2) am Hunde eine Verstärkung der Pressorreaktion auf Adrenalin. Desgleichen fanden IZQUIERDO, BISCARDI und CARIZZONI (zit. PLETSCHER, GEY und ZELLER, 351) eine eindeutige Steigerung der Pressorreaktionen von Adrenalin und Arterenol durch Iproniazid bei Ratten. Zwei Stunden nach Gabe von Iproniazid nahm die Blutdruckwirkung von Adrenalin und Noradrenalin bei der Katze - wenn auch nur geringfügig - zu (BALZER und HOLTZ, 25). Bei Applikation von MAO-Inhibitoren nimmt die Wirkung von Tyramin, Tryptamin, Serotonin und Phenylaethylamin an der Nickhaut der Katze sowie die Kontraktion nach Reizung des Hals-sympathicus zu (BALZER und HOLTZ, 25; GRIESEMER, BARSKY, DRAGSTEDT, WELLS und ZELLER, 165; KAMIJO, KOELLE und WAGNER, 231), der Adrenalin- und Arterenoleffekt bleibt unbeeinflusst (BALZER und HOLTZ, 25; GRIESEMER, BARSKY, DRAGSTEDT, WELLS und ZELLER, 165) oder wird gehemmt (GRIESEMER, DRAGSTEDT, WELLS und ZELLER, 166). Ähnlich wie KAMIJO und Mitarb. (231) fanden BALZER und HOLTZ (25) für die ersten beiden Stunden nach Iproniazidverabreichung eine initiale Abschwächung (bzw. keine Veränderung) der Nickhautreaktion bei Applikation der verschiedenen Monoamine, zu deren Erklärung eine adrenolytische Wirkungskomponente des Iproniazids und verwandter Substanzen angenommen wird. - Am isolierten Kaninchen-Aortenpräparat zeigte Marsilid in unterschiedlicher Dosierung keine Verstärkung bzw. eine Abschwächung der durch Nor-Adrenalin und Adrenalin hervorgerufenen Kontraktionen; der Effekt ist durch Auswaschen reversibel (FURCHGOTT et al., 133; GRIESEMER, DRAGSTEDT et al., 166). Es wird ange-

nommen, daß die reversible adrenergische Blockade durch Konkurrenz der beiden Stoffe am adrenergisches Rezeptor auf Grund ihrer strukturechemischen Ähnlichkeit zustande kommt. Sympathicolytische Eigenschaften wurden für Iproniazid ebenfalls am Kaninchenuterus und den Samenblasen der Ratte nachgewiesen (KAMIJO und Mitarb., 231). Die Vasokonstriktion der Ohrarterien des Kaninchens auf Arterenol und Tyramin nahm in vivo bei Verabfolgung von Harmalin und Marsilid ab; bei geringer Konzentration der Ferment-Inhibitoren und nach Ende der Infusion erwies sich die Tyraminwirkung als verstärkt (KOBINGER und FRIIS, 239). - Werden Kaninchen zwei Tage mit Iproniazid und Isoniazid behandelt und wird dann der Kontraktionseffekt von Nor-Adrenalin am isolierten Aortenpräparat geprüft, so erweist er sich unter Marsilid-Vorbehandlung signifikant abgeschwächt; INH zeigt keinen signifikanten Einfluß (BÄCHTOLD und PLETSCHER, 23). Die veränderte Ansprechbarkeit der Arterienwand auf den vasokonstriktorisches Reiz des Arterenols könnte nach Ansicht der Verfasser ihre Erklärung in einem erhöhten Gehalt an endogenen Catecholaminen in der Gefäßwand finden: Reserpin, welches den Gewebsgehalt an Catecholaminen durch Freisetzung aus den Speicherorten herabsetzt, erhöht gleichzeitig die Gefäßempfindlichkeit auf exogen zugeführtes Nor-Adrenalin (BURN und RAND, 68). Es wäre hypothetisch möglich, daß MAO-Hemmer - ebenso wie beispielsweise im Myokard (PLETSCHER, 348) - auch in der Gefäßwand den Catecholaminspiegel erhöhen und dadurch im Gegensatz zu Rauwolfia-Alkaloiden deren Arterenolsensibilität herabmindern (BÄCHTOLD und PLETSCHER, 23; PLETSCHER und Mitarb., 351). - Beim Menschen fanden FRIEND und Mitarb. (130 a; 130 b) nach 2 - 3 tägiger Applikation von Iproniazid keine Änderung des Blutdruck-

verhaltens unter Nor-Adrenalin-Infusion. SCHÖNER und SPITZBARTH (414) sahen nach 7 tägiger Einnahme von 100 mg Marsilid pro die bei ihren normotonen Versuchspersonen keine Potenzierung der Adrenalinwirkung auf den Blutdruck - wohl hingegen eine solche für Novadral und Veritol. Es verdient hervorgehoben zu werden, daß es sich bei dem letztgenannten Stoff nicht um ein Substrat der Monoamin-Oxydase handelt. - HERMANN (192) berichtet über einen verstärkten Blutdruckanstieg auf Arterenol nach 10 tägiger Marsilidtherapie, wenn kurz vorher 1 mg Atropin injiziert wurde. Aus seinen Ergebnissen glaubt er eine Minderung des sympathischen und parasympathischen Tonus ableiten zu können, wobei eine relative Prädominanz des parasympathischen Systems bestehen soll.

Die Interferenz von MAO-Hemmern mit den Wirkungen verschiedener Monoamine (s. o.) wird von einigen Autoren (GOLDBERG et al., 155; GRIESEMER et al., 165) in Beziehung zur Fermenthemmung gesetzt. Die unterschiedliche Beeinflussung bei den einzelnen Autoren erklärt man mit verschiedenartigen Hauptinaktivierungswegen (MAO für Arterenol und Adrenalin weniger bedeutsam! CORNE und GRAHAM, 80; GOLDBERG et al., 155). Nach KAMIJO, KOELLE und WAGNER (231) sollen MAO-Hemmer durch kompetitive Hemmung auf Grund struktureller Verwandtschaft die Penetration von Aminen ins Zellinnere erschweren und so deren Gegenwart und Wirkung an den spezifischen Rezeptoren verlängern. Über die Erklärungsmöglichkeiten zur fehlenden oder hemmenden Beeinflussung der Kreislaufwirkungen von Arterenol und Adrenalin durch sympathicolytische Effekte bzw. Senkung des Catecholaminspiegels der Gefäßwand s. o. -

Die Hyperthermie nach Tyramin, Phenyläthylamin und Serotonin wird bei Kaninchen durch Iproniazid verstärkt; Adrenalin, welches keinen Einfluß auf die

Körpertemperatur hat, wirkt nach Marsilid allein hypertherm (BÄCHTOLD und PLETSCHER, 24). - REBHUN, FEINBERG und ZELLER (360) sahen bei Meerschweinchen unter Iproniazid-Medikation gesteigerte toxische Wirkung von Tyramin und Phynelaethylamin. Motilitätssteigerung bei Mäusen (PELLMONT, 334; SPECTOR und Mitarb., 395) und bei Kaninchen (SHORE, 382) wurde von mehreren Autoren beobachtet.

Isoniazid, Iproniazid und verschiedene andere MAO-Hemmer verlängern die Schlafzeit von Mäusen und Ratten nach Barbituratapplikation (ALLMARK et al., 3; ELTHERINGTON und HORITA, 104; RÜMKE und BOUT, 374). Letztgenannte Autoren weisen, wie auch STOCK und WESTERMANN (433) darauf hin, daß dieser Effekt nur dann eintritt, wenn die Drogen kurz vor den Barbituraten gegeben werden. Bei längerdauernder Vorbehandlung mit Iproniazid (24 - 92 Std. vorher) wird der Narkose-Effekt abgeschwächt bzw. verkürzt (RÜMKE und BOUT, 374; STOCK und WESTERMANN, 433). Wahrscheinlich kommt die Narkoseverlängerung durch Hemmung des Barbituratabbaus in der Leber zustande, während man für die Verkürzung der Barbituratwirkung 1. einen Zusammenhang mit MAO-Hemmung und Anhäufung biogener Amine im Zentralnervensystem, sowie 2. eine "Membranwirkung" des Iproniazids diskutiert - wobei durch letztere eine Permeabilitätsminderung der Zellmembranen mit konsekutiv herabgesetztem Einstrom der Narkotika in die Hirnsubstanz bewirkt werden soll.

Durch Vorbehandlung mit Marsilid erzielten GEY und PLETSCHER (144) bei Ratten eine Verstärkung des Arterenol- bzw. Serotonin-bedingten Brenztraubensäureanstiegs im Blut. Unter Iproniazid, Phenylcyclopropylamin und Harmalin alleine kam es ebenfalls zum Anstieg von Milch- und Brenztraubensäure, zu dessen Erklärung vermehrte Glykolyse auf Grund von Än-

derungen des Monoaminstoffwechsels angenommen wird. Interessant schien in diesem Zusammenhang eine Beobachtung HEGGLIN's (186) zu sein, der bei Behandlung von Angina-pectoris-Kranken mit verschiedenen MAO-Hemmern eine Vermehrung von Milch- und Brenztraubensäure im Blut fand, die mit der klinischen Besserung parallel ging. Wahrscheinlich liegt die Ursache jedoch nicht in einer spezifisch medikamentösen Wirkung, sondern in der erhöhten motorischen Aktivität der Patienten auf Grund der klinischen Besserung. GERTNER (141) sowie GERTNER, PAASONEN und GIARMAN (142) konnten bei Durchströmung des Ganglion cervicale superius der Katze mit kurz- und langwirkenden MAO-Hemmern verschiedener chemischer Struktur in Locke's Lösung Blockierung der gangliösen Übertragung erzielen, welche im Typus etwas von der durch bekannte Ganglienblocker erzeugten abwich. INH hatte keinen Einfluß, Harmin erzeugte reversible Hemmung, während die Blockade nach Hydrazinen langsam einsetzte, zeit- und dosisabhängig zunahm und völlig irreversibel war. Nach PEPEU et al. (336) könnte die Abschwächung der Nikotinwirkung auf das isolierte Meerschweinchen-Atrien-Präparat durch verschiedene MAO-Hemmer - ebenso wie die von LENSEN (272) beschriebene Hemmung des Blutdruckanstiegs nach Nikotin beim Hund - für eine ganglienblockierende Wirkung dieser Stoffe sprechen. Von klinischer Seite (SJOERDSMA, GILLESPIE und UDENFRIEND, 390) wurden die bei MAO-Hemmern beobachteten Effekte ebenfalls mit denen von Ganglienblockern verglichen. Die Vielzahl und Vielfalt der auf den vorangegangenen Seiten beschriebenen pharmakologischen Eigenschaften der MAO-Inhibitoren kann wahrscheinlich nicht durch einen Mechanismus - etwa MAO-Hemmung - erklärt werden. PLETSCHER, GEY und ZELLER (351) haben in ihrer Übersicht eine Ordnung nach wahrscheinlichem, möglichem, ungeklärtem und unwahrscheinlichem Zusammen-

hang mit der Fermentblockade getroffen. Von einer ganzen Reihe weiterer Autoren werden mehrere, voneinander unabhängige Wirkungsmechanismen angenommen (ACEVES und Mitarb., 2; SJOERDSMA, GILLESPIE und UDENFRIEND, 390; SPECTOR, SHORE und BRODIE, 395) - etwa die Wirkung auf Grund struktureller Ähnlichkeit mit Aminin (ELTHERINGTON und HORITA, 104) - durch Metanephrin und Normetanephrin (RESNICK, 365) - Membranwirkung im Sinne einer Permeabilitätsminderung (PALM, BALZER und HOLTZ, 330; STOCK und WESTERMANN, 433) - Interferenz mit Bindungs-, Speicherungs- und Freisetzungsmechanismen der Catecholamine (DAVEY, FARMER und REINERT, 88; HUCOVICZ und MUSCHOLL, 223, 224; PAASONEN und PLETSCHER, 324; u. a.). - Hier seien abschließend die wichtigsten Vorstellungen über die Grundlagen der klinischen Wirkungen genannt:

- a) Depression: Nach SHORE (382) und PLETSCHER (349) steht der antidepressive Effekt mit MAO-Hemmung und konsekutivem Anstieg von biogenen Aminen im Gehirn (Arterenol, Serotonin) im Zusammenhang. Nach Tierversuchen käme der Nor-Adrenalin-Vermehrung bei der zentralen Stimulierung die entscheidende Rolle zu (SPECTOR, SHORE und BRODIE, 395). Von anderer Seite (GREEN und ERICKSON, 162; GREEN und SAWYER, 163) wurde jedoch auf Grund der eigenen Untersuchungen bestritten, daß erhöhter Nor-Adrenalin-Gehalt im Gehirn "per se" mit zentraler Erregung assoziiert sei. - Inwieweit durch Änderungen des Hirn-Monoamin-Stoffwechsels etwa der Krankheit zugrunde liegende biochemische Störungen erfaßt werden, steht dahin; eine lediglich unspezifische Beeinflussung ist möglich (PLETSCHER, GEY und ZELLER, 351). In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß bei Parkinson-Kranken zwar unter MAO-Hemmer-Therapie der erniedrigte Nor-Adrenalin-Gehalt verschiedener Hirnregionen sich normalisierte, eine damit ver-

bundene Besserung des Krankheitsbildes auf lange Sicht jedoch nicht beobachtet werden konnte (BERNHEIMER und HORNYKIEWICZ, 38).

- b) Angina pectoris: Bei der günstigen Beeinflussung dieser Erkrankung handelt es sich wahrscheinlich um einen symptomatischen Effekt (GERBAUX und Mitarb., 140; SCHWEIZER und v. PLANTA, 429; TOWERS und WOOD, 445). Vielfach diskutiert werden analgetische Wirkung, welche zur Schmerzerdrückung auf ganglioplegischem Wege führt (CESARMAN, 75), sowie die Auswirkungen der psychischen Stimulation und Euphorisierung (CESARMAN, 75; GERBAUX und Mitarb., 140; MASTER, 290; SHOSHKES und Mitarb., 385; SCHWEIZER, 428; THALER, 442; TOWERS und WOOD, 445). Ein allgemein herabgesetzter vegetativer Tonus begünstigt sicherlich eine Dämpfung der hämodynamischen Reaktionen - vor allem bei Belastung (HERMANN, 192; HORWITZ und Mitarb., 221) und führt auch zu verminderter nervaler Übertragung von emotionellen Einwirkungen auf das Coronarsystem (HERMANN, 192; HORWITZ, GOLDBERG und SJOERDSMA, 221; LENSEN, 172). Nach den Ergebnissen von PELLMONT (334) sowie PLETSCHER und PELLMONT (354) erscheint eine Verringerung der pektanginösen Symptomatik durch negativ inotrope Effekte der MAO-Hemmer unwahrscheinlich. Ebenfalls kann die im akuten Versuch nachgewiesene Coronardilatation wahrscheinlich nicht zur Erklärung der therapeutischen Erfolge herangezogen werden (PELLMONT, 334). Auf längere Sicht könnte es allerdings nach Monoamin-Oxydase-Hemmung zur Akkumulation von Serotonin und Catecholaminen im Myokard mit daraus resultierender Coronarerweiterung und Verbesserung des Sauerstoff-Angebotes kommen (GOLDSTEIN et al., 158; JOLLY, 229; SHOSHKES et al., 385). Schließlich

besteht die Möglichkeit, daß Iproniazid die nach RAAB (356) für den Herzstoffwechsel schädliche Freisetzung gebundener Catecholamine hemmt (PLETSCHER, 348). -

- c) Hypertonie: Von verschiedenen Autoren wird eine direkte vaskuläre Wirkung der MAO-Hemmer in Betracht gezogen, welche über eine Änderung der vasalen Innervation zu peripherer Gefäßerweiterung und Blutdruckabfall führen soll (ACEVES, PULIDO und MENDEZ, 2; KLEIN, 237; PELLMONT, 334). GILLESPIE et al. (150) sowie SJOERDSMA et al. (390) halten eine Wirkung nach Art der chemischen Sympathektomie für möglich. Nach den Untersuchungen von HUCOVICZ und MUSCHOLL (223, 224) sowie DAVEY, FARMER und REINERT (88) könnten verminderte Gefäßreaktionen und Drucksenkung auf Mangel an verfügbarem Überträgerstoff (Arterenol) bzw. Resistenz gegenüber dessen Freisetzung beruhen. Inwieweit eine sympathicolytische Wirkung eine Rolle spielt, steht dahin. Eine interessante Hypothese stammt von SJOERDSMA (389): Dopamin - schwächere Pressor-substanz, gleichzeitig sehr gutes MAO-Substrat - soll bei MAO-Hemmung vermehrt anfallen und die Nor-Adrenalin-Wirkung am Rezeptor kompetitiv blockieren. MASTER (290) zieht eine Beeinflussung der blutdruckregulierenden Zentren der Medulla oblongata in Erwägung. Schließlich wird sowohl auf Grund der tierexperimentellen (GERTNER, 141) und hämodynamischen Ergebnisse (ASSALI und DASGUPTA, 13) wie auch unter klinischen Gesichtspunkten:-vorwiegend orthostatischer Blutdruckabfall; Art der Nebenwirkungen-, eine ganglienblockierende Wirkung diskutiert (CESARMAN, 75, 76 a; SJOERDSMA, GILLESPIE und UDENFRIEND, 390).

D) Funktion und Stoffwechsel der Brenzkatechinamine.
Beeinflussung durch antihypertensive Medikamente
unter besonderer Berücksichtigung der Monoamin-
Oxydase-Hemmer

Wie aus den vorangegangenen Ausführungen hervorgeht, greifen alle besprochenen antihypertensiv wirksamen Substanzen in den Funktionszustand des sympathischen Nervensystems ein. Stoffwechsel, Wirkungsweise und Funktion seines Überträgerstoffes Nor-Adrenalin sowie anderer biogener Amine (Adrenalin, Dopamin), wie auch deren Beeinflussung durch pharmakologisch aktive Substanzen sollen daher im Folgenden beschrieben werden. Eine ausführliche Übersicht zu "Funktion und Biochemie der Katecholamine" gibt KRAUPP (246). Danach faßt man unter diesem Namen vor allem die drei Brenzkatechin-Derivate Dopamin, Nor-Adrenalin und Adrenalin zusammen, deren Entstehung im Organismus in der Folge der Synthese-Schritte Phenylalanin - Tyrosin - Dioxyphe nylalanin (DOPA) - Hydroxytyramin (Dopamin) - Nor-Adrenalin - Adrenalin heute als gesichert angesehen werden darf. Als sehr bedeutsam erwies sich die Entdeckung des Fermentes Dopa-Decarboxylase durch HOLTZ und Mitarb. (214), dessen physiologische Aufgabe ebenfalls von HOLTZ und Mitarb. (213) schon im Jahre 1942 in der Bildung von Mutter substanz für die biologische Adrenalinsynthese vermutet wurde. Nachdem v. EULER (110, 111) den sympathischen Überträgerstoff als Nor-Adrenalin identifiziert hatte - weitere Bestätigung dafür wurde u. a. in den Arbeiten von BERTLER, CARLSSON et al. (41), BROWN und GILLESPIE (62), HUCOVIC und MUSCHOLL (223) sowie SCHÜMANN (421) erbracht -, konnten HOLTZ und WESTERMANN (212) den entscheidend wichtigen Nachweis von Dopa-Decarboxylase auch im Nervengewebe erbringen; dabei fanden sich die höchsten Fermentaktivitäten in den postganglionären sympathischen Nerven,

im Grenzstrang und den sympathischen Ganglien, wesentlich schwächere im Rückenmark und Gehirn, praktisch keine in vagalen Nervenfasern. Die Ferment-Aktivität ging dem Gehalt an Nor-Adrenalin parallel. SCHÜMANN (422) gelang der Nachweis von Dopamin und Arterenol im sympathischen Nervengewebe (Milznerven, Ganglion stellatum); Adrenalin wurde nicht gefunden. Seine Befunde erscheinen beweisend für die Tatsache, daß die Biosynthese von Nor-Adrenalin im Nervengewebe selbst über das aus DOPA durch DOPA-Decarboxylierung entstandene Dopamin erfolgt. Nach HOLTZ und WESTERMANN (212) ist das Co-Ferment Pyridoxylphosphat bzw. das Vitamin B₆ unter physiologischen Verhältnissen "limiting factor" der Decarboxylierungsreaktion, da im Nervengewebe ein relativer Mangel daran zu bestehen scheint: dem Co-Ferment käme somit eine wichtige Stellung als Regulator für Überträgerstoffbildung und Aktivitätszustand des sympathischen Systems zu. Durch besondere Verfahren (Differential-zentrifugierung über Dichtegradienten) wurden genauere Aufschlüsse über die Lokalisation der enzymatischen Prozesse und Catecholaminspeicherung gewonnen, die im sympathischen Nervengewebe und den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarkes - den beiden Hauptursprungsorten der körpereigenen Catecholamine - prinzipiell gleichartig sind (SCHÜMANN, 417). Adrenalin und Nor-Adrenalin konnten in besonderen Zellpartikeln - chromaffinen Granula - nachgewiesen werden, deren Feinstruktur z. B. im Nebennierenmark auch elektronenoptisch dargestellt wurde (KLEINSCHMIDT und SCHÜMANN, 238). Die Granula sympathischer Nerven sind rein Arterenol-haltig (SCHÜMANN, 421), im Nebennierenmark finden sich Adrenalin und Nor-Adrenalin in unterschiedlichem Verhältnis. Auch im Gehirn ließ sich Arterenol in einer Partikelfraktion nachweisen (GREEN und SAWYER, 163). Wie hier sind auch bei den anderen untersuchten Strukturen freie Catecholamine im Zytoplasma vorhanden. Offensichtlich ist für die

granuläre Speicherung das Vorhandensein von ATP (möglicherweise salzartige Bindung Catecholamin - ATP + Trägerprotein) (SCHÜMANN, 420) notwendig: die beiden Substanzen liegen in verschiedenen Organen in jeweils bestimmten Mengenverhältnissen vor (SCHÜMANN, 417, 420; ders. und PHILIPPU, 423; ders. und GROBECKER, 426).

SCHÜMANN (421) fand bei Untersuchungen von Milznerven Dopamin und Dopa-Decarboxylase nur im Zytoplasma, während Arterenol auch in der Granula-Fraktion nachweisbar war. Er nimmt auf Grund seiner Ergebnisse an, daß die Decarboxylierungsreaktion im Zellzytoplasma vor sich geht, während die nachfolgende Oxydierung des gebildeten Dopamins zu Arterenol durch die Dopamin-beta-Oxydase erst nach Einwanderung des Oxytyramins in die Granula erfolgen kann. Dopamin liegt im sympathischen Nerven im Vergleich zum Nebennierenmark in ziemlich großer Menge vor, während der Gesamt-Catecholamingehalt nur wenige Mikrogramm/g Nervengewebe ausmacht; diese Tatsache spricht nach SCHÜMANN (421) für eine hohe Syntheserate.

SCHÜMANN, PHILIPPU und Mitarb. (339, 340, 341, 417, 419; 423, 424, 425) führten des weiteren ausgedehnte Untersuchungen über die Freisetzung der Catecholamine aus Organen und aus den isolierten granulären Speichern durch. Danach muß zwischen Einwirkungen auf die Zellmembran und die Granulamembran selbst unterschieden werden. Acetylcholin, Histamin, Nikotin und Kalium setzen z. B. in vivo aus Nebennierenmarkszellen Catecholamine frei, an isolierten Granula sind sie unwirksam. Ihr Angriffspunkt muß an der Zellmembran zu suchen sein. Hingegen erfolgt durch Calcium, Magnesium, Reserpin und Insulin Brenzkatechinamin-Freisetzung aus isolierten Granula. Gleichzeitig nimmt der ATP-Gehalt äquimolar ab, der Proteingehalt bleibt uneinflusst. - Aufbauend auf den umfangreichen Ergebnissen ihrer Arbeit haben PHILIPPU und SCHÜMANN (341) im

Jahre 1962 folgende Hypothese zur physiologischen Freisetzung der Nebennierenmarkshormone entworfen: Bei Erregung des N. splanchnicus freigesetztes Acetylcholin depolarisiert die Membran der chromaffinen Zelle und schafft damit die Bedingungen für erhöhten Calcium-Influx. Calcium führt daraufhin zu Hormon- und ATP-Freisetzung aus den granulären Zellelementen. Wahrscheinlich sorgt ein aktiver Transportmechanismus für die Entfernung eingeströmten Calciums aus dem Zytoplasma. - Unerlässlich scheint unter Normalbedingungen im Organismus das Zusammenwirken von Acetylcholin und Calcium zu sein, wobei die Verhältnisse an Nebennierenmark und sympathischen Nervenfasern wohl prinzipiell gleichartig sind (KRAUPP, 246). Am isolierten Kaninchenherzen ist z. B. die Arterenol-Freisetzung nach elektrischer Reizung der sympathischen Nerven vermindert, wenn man den Calciumgehalt der Perfusionsflüssigkeit herabsetzt (HUCOVIC und MUSCHOLL, 223). Calcium-unabhängige Brenzkatechinamin-Freisetzung aus isolierten chromaffinen Granula erfolgt durch Tyramin. Dabei bleibt der ATP-Gehalt der Granula unverändert, hingegen werden die abgegebenen Catecholaminmengen durch Aufnahme äquimolarer Mengen von Tyramin in stöchiometrischen Verhältnissen ersetzt. Wahrscheinlich handelt es sich um einen Verdrängungsmechanismus, wobei das stärker basisch wirkende Amin Tyramin die Catecholamine Adrenalin und Arterenol aus ihrer Bindung an ATP verdrängt und sich an ihre Stelle setzt (SCHÜMANN, 417; 419; SCHÜMANN und PHIDIPPU, 424; SCHÜMANN und WEIGMANN, 425). - BURN und Mitarb. (66 b - 68) sowie FLECKENSTEIN und Mitarb. (124 - 128) hatten die sympathicomimetischen Stoffe auf Grund unterschiedlicher Beeinflussung ihrer Wirksamkeit durch Denervierung der Erfolgsorgane oder durch Cocain eingeteilt in:

a) direkte Sympathicomimetica (Adrenalin, Arterenol, Corbasil u. a.) mit direktem Angriff am Erfolgsorgan und Wirkungsverstärkung durch Denervierung oder Cocain;

- b) Neurosympathicomimetica (Tyramin, Benzedrin, Per-
vitin u. a.) mit indirektem Angriff am Erfolgs-
organ; für ihre Wirksamkeit ist die intakte post-
ganglionäre Faser Voraussetzung; Denervierung und
Cocain führen zum Wirkungsverlust.
- c) eine Intermediärgruppe (Ephedrin, p-Sympatol u. a.)
mit gemischten Eigenschaften (BURN, 66a; BURN und
RAND, 67 a, 67 b; BURN und TAINTER, 68; FLECKEN-
STEIN und STOECKLE, 128; MUSCHOLL, 314). Sie hatten
aus ihren Ergebnissen den Schluß gezogen, daß Neuro-
sympathicomimetica ihre Wirkungen über eine Frei-
setzung von Arterenol bzw. Adrenalin aus Gewebs-
speichern entfalten. Durch die Untersuchungen von
SCHÜMANN und Mitarb. (s. o.) wurde eine weitere
Bestätigung dafür erbracht.

In Ermangelung genauerer anatomischer Lokalisation
ist man über Schicksal, Wirkungsweise und Verbleib
"freigesetzter" Catecholamine im Gewebe auf Hypo-
thesen angewiesen. BURN (66 a) sowie BURN und RAND
(67 b) nehmen auf Grund ihrer Untersuchungen die Exi-
stenz von Gewebsspeichern ("storage sites", "binding
pools") einerseits und spezifischen Wirk-Rezeptoren
andererseits ("effector sites") an (s. a. DENGLE, 91;
HOLTZ, 208; KUKOVETZ und LEMBECK, 261). Erstere sollen
einen Teil der durch Nervenreizung freigesetzten
adrenergen Transmittersubstanz, wie auch einen Teil
exogener, - beispielsweise injizierter - Catechol-
amine zunächst binden und speichern. Vorbedingung für
ihre Funktionstüchtigkeit ist die Unversehrtheit der
innervierenden Nervenfasern; nach Nervendegeneration
wird infundiertes Catecholin nicht mehr gespeichert
(BURN, 66 a; KUKOVETZ und LEMBECK, 261); die normaler-
weise vorhandenen Gewebsspeicher sind nach Dener-
vierung entleert (BURN und RAND, 67 a); reversible
Blockade kann durch Cocain erzeugt werden (HUCOVIC
und MUSCHOLL, 223, 224; KUKOVETZ und LEMBECK, 261). -
Unter physiologischen Verhältnissen besteht wahr-

scheinlich ein gewisser Durchstrom an Arterenol von "storage sites" zu "effector sites", also eine Art Basalsekretion (BURN und RAND, 67 a), durch die ein Teil der spezifischen Rezeptoren ständig mit Transmitter besetzt ist. Sie gewährleistet eine Aufrechterhaltung des sympathischen Grundtonus. - Eine weitere Aussage über die Natur der adrenergischen Rezeptoren bzw. eine Klassifizierung anhand des unterschiedlichen Wirkungsspektrums verschiedener Catecholamine gab erstmals AHLQUIST (4) im Jahre 1948 mit seiner Hypothese über die verschiedenen Rezeptoren-Arten, die zu unterscheiden sind:

1. alpha-Rezeptoren, die hauptsächlich mit exzitatorischen Wirkungen verknüpft sind (Vasokonstriktion, Uterus- und Nickhautstimulation etc.) und eine wichtige inhibitorische Funktion am Intestinum besitzen;
2. beta-Rezeptoren, welche die meisten inhibitorischen Funktionen für sich in Anspruch nehmen (Vasodilatation etc.) sowie eine wesentliche exzitatorische Funktion: positiv chronotrope und inotrope Wirkung am Myokard.

Nach GINSBURG und COBBOLD (154) sprechen die alpha-Rezeptoren primär auf Arterenol, aber auch auf Adrenalin an und sind durch adrenergische Blocker (Ergotamin, Dibenamin) leicht angreifbar; beta-Rezeptoren sprechen auf Adrenalin und Isopropyladrenalin (Isoprenalin) an und zeichnen sich durch stärkere Resistenz gegenüber Hemmsubstanzen aus: nach mäßigen Dibenamindosen erzielen Adrenalin und Isoprenalin unkomplizierte dilatatorische Effekte. Spezifische Hemmung ist durch Dichloroisopropyl-Noradrenalin (DCI) möglich. Nach GINSBURG und COBBOLD (154) sind weiterhin gamma-Rezeptoren anzunehmen, die auch auf Acetylcholin ansprechen, bei KRAUPP (246) werden darüber hinaus noch delta-Rezeptoren (FURCHGOTT, 133) erwähnt, die auf Grund unterschiedlicher Catecholaminaffinitäten und Hemmbarkeit in verschiedenen Or-

ganen theoretisch zu fordern sind. Das anfangs relativ klar erscheinende Bild ist wiederum recht kompliziert geworden, und viele Fragen müssen vorerst noch offen bleiben.

Die Herz- und Kreislaufwirkungen freigesetzter Catecholamine lassen sich durch exogene Zufuhr von Adrenalin bzw. Arterenol mittels Injektion oder Infusion reproduzieren. Danach ergibt sich folgendes Bild (KRONEBERG und ROENICKE, 256; RAAB, PAULA e SILVA und STARCHESKA, 358; SACK und BERNSMEIER, 376; SWAN, 399): Adrenalin führt zu Verkürzung von isometrischer und isotonischer Kontraktionsperiode am Herzen, zu Tachykardie, Hebung des systolischen und leichter Senkung des diastolischen Druckes bei praktisch unverändertem Mitteldruck und vergrößerter Amplitude (KRONEBERG und ROENICKE, 256; RAAB und Mitarb., 358). Unter Nor-Adrenalin sind isometrische und isotonische Kontraktionsperiode des Herzens leicht verlängert; es tritt Bradykardie ein; bei Abfall von Schlag- und Minutenvolumen steigen systolischer und diastolischer Blutdruck bei unveränderter Amplitude stark an. Hierfür ist in erster Linie eine ausgeprägte Zunahme des elastischen und peripheren Widerstandes bei peripherer Vasokonstriktion ursächlich verantwortlich. Das Auftreten der Bradykardie ist durch einen gegenregulatorischen vagalen Reflex bedingt, sie kann durch Atropingaben verhindert werden; am isolierten Säugetierherzen bewirkt Arterenol eine Tachykardie (KRONEBERG und RÖNICKE, 256, SWAN, 399). Die adrenergischen Manifestationen des Adrenalin werden durch Atropin insgesamt mäßig verstärkt, die Pressor-Wirkung von Nor-Adrenalin erfährt eine gewaltige Steigerung (RAAB und Mitarb., 358); dies deutet auf eine permanent vorhandene, vagal-cholinergische Gegenregulation hin. Nach RAAB (356) ist diese wegen der ungünstigen metabolischen Wirkung der Catechdamine im Herzstoffwechsel dort von besonderer

Bedeutung. Überwiegen des sympathischen Systems bzw. inadäquater vagaler Tonus führen seiner Ansicht nach zu Krankheitsbildern wie Angina pectoris, Herzschädigung bei Hyperthyreose und Hypertonie u. a. - SWAN (398) weist in seiner Übersicht dem Adrenalin die Rolle einer Notfallssubstanz zu, welche in die Blutbahn abgegeben wird und generelle Wirkungen (unter physiologischen Bedingungen Zunahme des HMV und allgemeine Vasodilatation) entfaltet. Nor-Adrenalin hingegen zeigt eine vorherrschende lokale Wirkung, und seine dauernde Freisetzung an den sympathischen Nervenendigungen bewirkt lokale Vasokonstriktion. Die "Overall"-Aktivität der sympathischen Nerven resultiert im normalen peripheren Gefäßwiderstand, der ein bedeutender Faktor für die Aufrechterhaltung eines konstanten Blutdruckniveaus ist. -

Vielfältige und z. T. verwirrende Aussagen liegen über Abbau und Inaktivierung der Catecholamine im Organismus vor. Die Existenz zweier Fermentsysteme (Monoamin-Oxydase, Catechol-O-methyl-Transferase), deren Mitwirkung beim lokalen Brenzkatechinaminabbau im Gewebe und im Gesamtkreislauf offenbar von unterschiedlicher Bedeutung ist, ist nur ein Hindernis auf dem Weg zu klaren Ergebnissen. Zum anderen ist es nicht unumstritten, ob chemische Veränderung der Wirkstoffe unter enzymatischem Einfluß überhaupt zu völliger pharmakologischer Inaktivierung führt, bzw. ob dies die einzige Form der Aktivitätsbeendigung ist.

Ein gewisser Prozentsatz der Catecholamine wird in freier oder konjugierter Form unverändert im Harn ausgeschieden. Nach HOLTZ (208) finden sich im 24-Stunden-Urin Normalmengen von 5 - 50 µg (s. a. BIRKE, DUNER, v. EULER und PDANTIN, 46; CROUT, PISANO und SJOERDSMA, 85; v. EULER, HELLMER-BJOERKMAN und ORWEN, 113; GOODALL und BOGDONOFF, 159; RITZEL und

HUNZINGER, 368; SCHÜMANN, 418). In vivo scheint die Konjugation freier Brenzkatechinamine nur eine geringe Rolle zu spielen. Von großer Bedeutung sind hingegen:

- a) oxydative Desaminierung durch die Monoamin-Oxydase zu Derivaten der Mandelsäure,
- b) O-Methylierung durch die Catechol-O-methyl-Transferase zu Metanephrin und Normetanephrin (3-O-methyl-Adrenalin bzw. 3-O-methyl-Noradrenalin) und
- c) die Verbindung beider Abbauschritte, deren zeitliche Reihenfolge nicht prinzipiell festgelegt ist.

Die obere Normgrenze der Gesamt-Metanephrin-Ausscheidung wird von CROUT, PISANO und SJOERDSMA (85) mit 1 mg/24 h angegeben. Das "quantitativ wichtigste Abbau- und Ausscheidungsprodukt" (SCHÜMANN, 418), das als "Beweis einer kombinierten Einwirkung oxydierender und methylierender Fermente in Erscheinung tritt" (KRAUPP, 246), ist die im Urin ausgeschiedene 3-methoxy-4-hydroxy-mandelsäure (Vanillinmandelsäure; mittlere Tagesausscheidung 2 - 6 mg). (ARMSTRONG und McMILLAN, 12; CROUT, PISANO und SJOERDSMA, 85; KHATHRY, 233; RITZEL und HUNZINGER, 368; SCHMIDT und HENNING, 411; v. STUDTNITZ, 436). Sie stellt den gemeinsamen Hauptendmetaboliten von Adrenalin und Arterenol dar. Die Frage nach der zeitlichen Aufeinanderfolge von oxydativer Desaminierung und Transmethylierung kann bisher nicht eindeutig und generell beantwortet werden; wahrscheinlich bestehen lokal bedingte Unterschiede, eventuell sind beide Sequenzen alternativ möglich. AXELROD und seine Mitarbeiter (14 - 10) nehmen aufgrund ihrer Untersuchungen, die hauptsächlich mit Infusion radioaktiver Catecholamine bei Tieren durchgeführt wurden, eine zeitlich primäre Stellung der O-Methylierung an. Vor allem bei der Inaktivierung zirkulierender Brenzkatechinamine soll ihr die wichtigere Rolle zufallen (AXELROD, 14, 15;

AXELROD und TOMCHICK, 18; AXELROD, WEIL-MALHERBE und TOMCHICK, 19; AXELROD, INSCOE, SENOH und WITKOP, 20; HERTTING, AXELROD und WITHBY, 194; WITHBY, AXELROD und WEIL-MALHERBE, 460).

Die Monoamin-Oxydase würde dann in erster Linie die O-methylierten Metaboliten desaminieren und erst in zweiter Linie die Catecholamine selbst (HERTTING, AXELROD und WITHBY, 194). Andere Untersucher haben allerdings auch der Monoamin-Oxydase eine erhebliche Bedeutung bei der unmittelbaren Inaktivierung der Catecholamine durch Abbau zugesprochen (McGOODALL, KIRSHNER und ROSEN, 160; KIRSHNER, McGOODALL und ROSEN, 236). Danach spielt die oxydative Desaminierung sichtlich in der Zeit während und kurz nach Infusion von Adrenalin oder Arterenol, in der die Stoffe physiologische Aktivität besitzen, eine bedeutende Rolle. - Für den Abbau anderer sympathicomimetischer Amine, wie z. B. Tyramin (SCHAYER, 406 a), ist sie überhaupt allein maßgebend. - Wahrscheinlich bestehen bezüglich der Mitwirkung beider Fermente neben Speziesdifferenzen, auf die u. a. CROUT, CREVELING und UDENFRIEND (84) hinweisen, auch lokale Unterschiede im Organismus. Die hohe Leberaktivität der Catechol-O-methyl-Transferase unterstützt die AXELROD'sche These insofern, als zirkulierende Catecholamine wahrscheinlich primär überwiegend durch dieses Enzym metabolisiert werden (CROUT, CREVELING und UDENFRIEND, 84; GOLDSTEIN, FRIEDHOFF, WORTIS und GERTNER, 158). Auch v. EULER und ZETTERSTRÖM (115) vertreten die Ansicht, daß der Monoamin-Oxydase dabei nur eine unwesentliche Rolle zukommt. Hingegen scheint ihre Einwirkung auf die Gewebs-Catecholamine, z. B. in Herz und Gehirn, nach deren lokaler Freisetzung von primärer Bedeutung für den Abbau zu sein (CROUT, CREVELING und UDENFRIEND, 84; GOLDSTEIN, FRIEDHOFF, WORTIS und GERTNER, 158; SPECTOR, KUNTZMAN, SHORE und BRODIE, 394; WEIL-MALHERBE,

POSNER und BOWLES, 455). BURN (66 a) hat schon 1952 die These vertreten, daß die Amin-Oxydase an den sympathischen Nervenendigungen die gleiche Funktion erfülle wie die Cholin- Esterase an den cholinergischen Nervenendigungen. Endgültig entschieden scheinen diese Fragen bis heute nicht zu sein. - Desungeachtet wurde auch die Frage, inwieweit durch enzymatische Einwirkungen überhaupt eine echte pharmakologische Inaktivierung der Brenzkatechinamine erreicht wird, mehrfach untersucht. HOLTZ, OSSWALD und STOCK (210) sowie EVARTS, GILLESPIE jr., FLEMING und SJOERDSMA (116) fanden für die O-methylierten Catecholamine Metanephrin und Normetanephrin eine etwa 300 - 600 mal schwächere pressorische Wirkung bei Tieren, beim Menschen keinerlei Einfluß auf Blutdruck, Frequenz oder EKG (EVARTS und Mitarb., 116). Sie nehmen daher eine wirksame pharmakologische Inaktivierung durch 3-O-Methylierung an. Interessant sind jedoch in diesem Zusammenhang Untersuchungen von BACQ (21, 22), deren Ergebnisse z. T. auch in der Arbeit von HOLTZ, OSSWALD und STOCK (210) Bestätigung fanden: Metanephrin und Normetanephrin bewirken eine langdauernde Nickhautkontraktion sowie Sensibilisierung der Nickhaut gegenüber Adrenalin, Nor-Adrenalin und elektrischer Sympathicusreizung. Vanillinmandelsäure in hoher Dosierung zeigt diesen Effekt nicht (BACQ, 22). BACQ (22) nimmt an, daß die Catecholamin-Wirkungen durch 3-O-Methylierung nicht beendet sondern verändert werden, indem die Metaboliten eine ständige Empfindlichkeitsregulation der Gewebe gegenüber den adrenergischen Wirkstoffen vornehmen.

Auf Grund ihrer Infusionsversuche haben AXELROD und seine Mitarbeiter ferner auf einen weiteren wesentlichen Inaktivierungs-Faktor hingewiesen: Bindung von Catecholaminen im Gewebe (AXELROD, 14; AXELROD und

TOMCHICK, 18; AXELROD, WEIL-MALHERBE und TOMCHICK, 19; HERTTING, AXELROD und WITHBY, 194; WITHBY, AXELROD und WEIL-MALHERBE, 460). Injizierte Brenzkatechamine werden danach nur zu einem Teil sofort abgebaut, zu einem anderen Teil jedoch zunächst im Gewebe gebunden und inaktiviert. Erst in einer zweiten Phase werden sie aus ihren Bindungen freigesetzt und unterliegen weiterem Stoffwechselgeschehen.

Nach STRÖMBLAD und NICKERSON (435) könnte der "specific uptake" des Gewebes vor allem bei der Inaktivierung lokal an den sympathischen Nervenendigungen freigesetzten Nor-Adrenalins besondere Bedeutung erlangen. Auch HERTTING und AXELROD (193) haben die Ansicht vertreten, daß ein Teil der Transmittersubstanz nach Reaktion mit dem Receptor erneut an den Nervenendigungen gebunden und somit inaktiviert wird, während der verbleibende Rest entweder O-methyliert oder in die Blutzirkulation abgegeben wird.

Stoffwechsel und Wirkung endogener, wie auch exogener Catecholamine erfahren durch verschiedene Stoffe eine mehr oder weniger starke Beeinflussung. Wirkungssteigerung oder Abschwächung können auf Grund sehr verschiedener Mechanismen zustande kommen: es bestehen theoretisch folgende Möglichkeiten für eine Wirkungssteigerung injizierter (exogener) Catecholamine:

- a) verringerte (verzögerte) Inaktivierung durch
 - 1. Hemmung der (des) verantwortlichen Fermente(s),
 - 2. Verringerung der Adsorption an Gewebsbestandteile;
- b) verringerte Freisetzung endogener Catecholamine an den sympathischen Nervenendigungen (d. h. Minderung der "Basalsekretion") mit konsekutiver Abnahme des Erregungszustandes am Erfolgsorgan, d. h. aber einer Zunahme der Erregbarkeit durch

- 1. Denervierung,
- 2. Synthesehemmung,
- 3. Ganglienblockade,
- 4. postganglionäre Freisetzungshemmung durch Wirkung auf Membranen der Zellen oder Zellpartikel;

c) Veränderungen im Wasser-Elektrolythaushalt

Eine Wirkungsabschwächung kann z. B. durch Blockade der Rezeptoren (Adrenolytika) erzielt werden.

Die Prüfung der "Catecholamin-Sensibilität" an verschiedenen Test-Objekten (Blutdruck, Nickhaut, Milz, isoliertes Aortenpräparat, Gefäße) kann im Verein mit anderen Daten Aufschlüsse über die Wirkungsweise antihypertensiver Pharmaka erbringen. Schwierigkeiten bei der Deutung mancher Befunde entstehen durch mehrere, gleichzeitig vorhandene oder sich überlagernde Wirkungen der gleichen Substanz oder durch unterschiedliche Ergebnisse an den verschiedenen Test-Objekten.

Schon lange bekannt ist die von FRÖHLICH und LOEWI (132) im Jahre 1910 beschriebene Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit durch Cocain. Desgleichen berichten BURN und TAINTER (68) im Jahre 1931 über eine Wirkungssteigerung für Adrenalin am Herz-Lungen-Präparat, am isolierten Katzenherzen und an Blutgefäßen in vivo; die Tyraminwirkung hingegen wurde durch Cocain abgeschwächt. Weitere Untersuchungen führten zur Einteilung der Sympathomimetika in solche mit "direkter" und solche mit "indirekter" Wirkung; s. o. (BURN, 66 a; BURN und RAND, 67 a; 67 b; FLECKENSTEIN und STÖCKLE, 128). Auch an Blutdruck und Nickhaut erfahren die direkten Wirkungen von Adrenalin und Nor-Adrenalin eine Verstärkung (BALZER und HOLTZ, 25; FLECKENSTEIN und BASS, 127; LEMBECK und RESCH, 271; MAXWELL et al., 285), diejenigen der "indirekt" über Arterenol-Freisetzung wirksamen Amine Tyramin

und Tryptamin eine Hemmung (BALZER und HOLTZ, 25; FLECKENSTEIN und STÖCKLE, 128). Diese Verhältnisse entsprechen denjenigen nach Denervierung, wobei sich an Iris, Milz und Nickhaut beispielsweise Hypersensibilität für injiziertes Suprarenin oder Arterenol, Hyposensibilität für "Neurosympathomimetika" nachweisen läßt (BURN, 66 a; BURN und RAND, 67 a; BURN und TAINTER, 68; FLECKENSTEIN und Mitarbeiter, 126 - 128). Zum Zeitpunkt der Wirkungsänderungen ist der Nor-Adrenalin-Gehalt der Gewebe stark abgesunken (BURN, 66 a; BURN und RAND, 67 a; FLECKENSTEIN, 125). Es kommt zur "funktionellen Atrophie", der Gewebsspeicher mit Behinderung oder Verlust des "protective binding" für Catecholamine - somit zur Inaktivierungshemmung - sowie zum Absinken des Gewebsspiegels (KUKOVETZ und LEMBECK, 261). Die Koinzidenz von Catecholaminverarmung und Sensibilisierung für injizierte Brenzkatechinamine "legt die Vermutung nahe, daß die sympathisch innervierte glatte Muskelfaser umso empfindlicher für Nor-Adrenalin und andere Catecholamine wird, je weniger Nor-Adrenalin von den degenerierenden sympathischen Nervenendigungen geliefert werden kann" (FLECKENSTEIN und BASS, 127; s. a. BURN, 66 a; BURN und RAND, 67 a). Die Veränderungen nach Denervierung treten erst nach einigen Tagen ein, hingegen findet sich die "pharmakologische Denervierung" durch Cocain bereits nach Minuten (FLECKENSTEIN, 125). Die Untersuchung weiterer Cocainwirkungen führte zu folgenden Ergebnissen: die Droge führt zunächst zu einer Freisetzung von Catecholaminen, die sich in Blutdrucksteigerung und Nickhautkontraktion äußert (Initial-effekt) (KUKOVETZ und LEMBECK, 261; LEMBECK und RESCH, 271). Weiterhin wird die Catecholaminfreisetzung in vivo (Nebenniere, Herz) durch Doryl, Nikotin und Neurosympathomimetika nach Cocain-Applikation gehemmt; die Tyramin-bedingte Catecholamin-Liberation aus isolierten Granula bleibt unbeeinflusst (LINDMAR und MUSCHOLL, 277; MUSCHOLL, 314; PHILIPPU und SCHÜMANN).

340; SCHÜMANN und WEIGMANN, 425; STOCK, HOLTZ und OSSWALD, 434). "Die Potenzierung der Adrenalin-, Nor-Adrenalin- und Oxytyraminwirkungen durch Cocain würde ... darin eine Erklärung finden, daß es wie bei der Denervierung zum Versiegen oder wenigstens zur Dämpfung der physiologischen kontinuierlichen Sekretion von Überträgerstoff kommt..." (BALZER und HOLTZ, 25). Eine "membranabdichtende Wirkung", die beispielsweise den Neurosympathomimetika den Weg zu den granulären Speicherorten verlegt, wird mehrfach diskutiert (PHILIPPU und SCHÜMANN, 340; SCHÜMANN und WEIGMANN, 425; STOCK, HOLTZ und OSSWALD, 434). - Andererseits steht auf Grund von Inkubationsversuchen mit Gewebeschnitten (DENGLE, 91; DENGLE und TITUS, 93), Untersuchungen am perfundierten Herzen (HUCOVIC und MUSCHOLL, 223; 224; LINDMAR und MUSCHOLL, 276; 278; MUSCHOLL, 315) sowie Versuchen mit i. v.-Injektion von radioaktivem Nor-Adrenalin bei Katzen (HERTTING, AXELROD und WITHBY, 194) fest, daß Cocain auch die Aufnahme von Catecholaminen ins Gewebe bzw. die Wiederaufnahme von freigesetzter Transmittersubstanz in die Gewebsspeicher - und damit deren Inaktivierung durch Bindung hemmt (KUKOVETZ und LEMBECK, 261; LEMBECK und RESCH, 271). - Verstärkte Wirkung injizierter Catecholamine könnte somit auch durch deren höhere Konzentration an den Rezeptoren (KUKOVETZ und LEMBECK, 261) bzw. durch verzögertes Verschwinden aus der Blutbahn (HERTTING, AXELROD und WITHBY, 194; MUSCHOLL, 315) zustande kommen.

Gemäß MUSCHOLL (315) ist die Steigerung der Blutdruckwirkung signifikant vom Ausmaß der Aufnahmehemmung abhängig. Nach STOCK, HOLTZ und OSSWALD (434) scheint der "uptake" im Gewebe schon durch niedrige Dosen, die Freisetzung von Überträgerstoff erst durch höhere Dosen gehemmt zu werden (s. a. BALZER und HOLTZ, 25), so daß unter Umständen auch "indirekte" sympathomimetische Wirkungen eine Steigerung erfahren können.

Ein weiterer Befund, der bezüglich der Dosierungsfrage in die gleiche Richtung weist, ist in einer Arbeit von HUCOVIC und MUSCHOLL (224) enthalten: bei niedriger Cocain-Dosierung war die Nor-Adrenalinabgabe aus dem isolierten, perfundierten Katzenherzen bei elektrischer Reizung des Sympathicus um $123 \pm 20 \%$ gesteigert (verzögerte Wiederaufnahme freigesetzter Überträgersubstanz in das Myokardgewebe), bei höherer Dosierung jedoch nur um $36 \pm 6 \%$ (zusätzlich Freisetzungshemmung?). - Von den klinisch zur Anwendung kommenden Antihypertensiva beeinflusst Reserpin die Wirkung exogen zugeführter sympathomimetischer Substanzen in folgender Weise: der pressorische Effekt, wie auch die Wirkung an Nickhaut, Milz, Gefäßen in vivo und isolierten Herzmuskeln ist für die Brenzkatechinamine Adrenalin und Arterenol verstärkt, die "indirekt wirksamen" Neurosympathomimetika (Prototyp: Tyramin) erfahren eine Abschwächung bzw. Aufhebung ihrer Effekte (BEIN, 31; BEIN, GROSS, TRIPOD und MEIER, 32; BURN und RAND, 67 b; KUSCHINSKY, LINDMAR, LÜLLMANN und MUSCHOLL, 262; MAHON und MASHFORD, 284; MUSCHOLL, 316). Bei elektrischer Reizung der Nn. splanchnici nach 16-stündiger Reserpinvorbehandlung ist der Kontraktionseffekt an der Milz aufgehoben (BERTLER, CARLSSON und ROSENGREN, 42). Als Erklärung hierfür bietet sich die in vielen Untersuchungen beobachtete Senkung des Gehaltes an Gewebescatecholaminen an (BERTLER, CARLSSON und ROSENGREN, 42; BRODIE, OLIN, KUNTZMAN und SHORE, 59; CAMANNI, LOSANA und MOLINATTI, 70; KRONEBERG und SCHÜMANN, 254; 255; LINDMAR und MUSCHOLL, 277; MUSCHOLL, 316; PAASONEN und KRAYER, 323); aus chromaffinen Granula kommt es unter Reserpin - wie auch unter Insulin - zur Freisetzung von Arterenol bzw. Adrenalin unter gleichzeitiger Abgabe von ATP (Quotient Amin/ATP unverändert) (SCHÜMANN, 419; 420). Entsprechend bewirkt 1 - 2

tägige Vorbehandlung mit Reserpin eine um 96 % herabgesetzte Nor-Adrenalin-Abgabe infolge der Catecholamin-Entspeicherung (HUKOVIC und MUSCHOLL, 224). Gleichfalls erfolgt durch Tyramin nach Reserpin-Applikation keine Arterenol-Freisetzung (LINDMAR und MUSCHOLL, 277). Die Abschwächung bzw. Aufhebung der Tyramin-Wirkung kann daher - ebenso wie die durch die Droge herbeigeführte Drucksenkung (s. o.) - durch Entleerung der peripheren Gewebsspeicher mit Mangel an Transmittersubstanz erklärt werden (BURN, 66 a; BURN und RAND, 67 b; MAHON und MASHFORD, 284), zumal die Wirksamkeit von Neurosympathomimetika durch eine Nor-Adrenalin-Infusion (BURN und RAND, 67 b) oder sogar unterschwellige Brenzkatechinamin-Konzentrationen im Perfusat (KUSCHINSKY et al., 262) wiederhergestellt werden kann. Nach MUSCHOLL (316) scheint in ungeklärter Weise nur die Gegenwart von Arterenol ohne Auffüllung der Gewebsspeicher notwendig zu sein. Verstärkte Wirkung von Adrenalin und Nor-Adrenalin wäre bei Mangel an endogenen Überträgerstoffen durch verminderte "Basalsekretion" mit gesteigerter Empfindlichkeit der Erfolgsorgane erklärbar (BURN, 66 a). Eine Synthese-Hemmung für endogene Catecholamine bei Reserpin-Applikation wurde durch GREEN und SAWYER (163) sowie KRONEBERG und SCHÜMANN (253, 254) wahrscheinlich gemacht; durch Hemmung des Transports der notwendigen Vorstufen in die Zelle (SCHÜMANN, 417) wäre dann ebenfalls ein Mangel an Transmittersubstanz zu erwarten. Für Arterenol wurde in vivo (Katzen, Ratten) und in vitro (Gewebschnitte der Katze) eine Verringerung der Gewebsaufnahme durch Reserpin nachgewiesen (AXELROD, WITHBY und HERTTING, 17; DENGLE und TITUS, 93; HERTTING, AXELROD und WITHBY, 194; MUSCHOLL, 316). Nach DENGLE und TITUS (93) handelt es sich um eine Störung des spezifischen "uptake"-Mechanismus; HERTTING und Mitarb. (194), die bei Infusion von H^3 -Arterenol nach Reserpingabe er-

niedrigste Gewebs- und erhöhte Plasmaspiegel für Nor-Adrenalin fanden, machen neben einer Aufnahme-Blokierung auch eine verminderte Bindefähigkeit der Gewebe dafür verantwortlich. Die gesteigerte Catecholaminsensibilität bei exogener Zufuhr könnte demnach auch durch Hemmung der "Inaktivierung durch Gewebsbindung" zustandekommen (HERTTING, AXELROD und WITHBY, 194; MUSCHOLL, 316).

Chlorpromazin, das die pressorische Wirkung von Arterenol ebenfalls verstärkt (MARTIN, RIEHL und UNNA, 287), führt - wie Reserpin - zu einer Hemmung der Gewebsaufnahme (AXELROD, WITHBY und HERTTING, 17; DENGLER und TITUS, 93; HERTTING, AXELROD und WITHBY, 194). Hemmung der Catecholaminsynthese ist möglich (HORNYKIEWICZ, EHRINGER und LECHNER, 220). Hydrazinophthalazine schwächen die pressorische Adrenalin- und Nor-Adrenalinwirkung ab (BEIN, GROSS, TRIPOD und MEIER, 33; GROSS, DRUEY und MEIER, 174), wahrscheinlich durch ihre partiell adrenolytischen Eigenschaften (BEIN, GROSS, TRIPOD und MEIER, 33).

Durch Ganglienblocker erfährt der Blutdruckanstieg "direkt" wirkender Brenzkatechinamine eine Steigerung (BEIN und MEIER, 34, 35; BERNSMEIER, ESSER und LORENZ, 40), die Wirkung der Neurosympathomimetika an Blutdruck und Nickhaut bleibt unbeeinflusst (BALZER und HOLTZ, 25). Die durch Nikotinan der isoliert durchströmten Nebenniere hervorgerufene Brenzkatechinaminfreisetzung wird aufgehoben, diejenige durch Phenyläthylamin nicht (PHILIPPU und SCHÜMANN, 340). Bei postganglionärer sympathischer Nervenreizung werden Nor-Adrenalin-Abgabe und Reizerfolg am isolierten Herzen durch Hexamethonium nicht verändert (HUKOVIC und MUSCHOLL, 223, 224). Die Aufnahme injizierten oder am isolierten Herzen perfundierten Arterenols in die Gewebe ist nicht gehemmt (HERTTING, AXELROD und WITHBY, 194; LINDMAR und MUSCHOLL, 278). Die Wirkungssteigerung für Nor-Adrenalin und Adrenalin

dürfte auf verminderte Freisetzung endogener Transmittersubstanz bei Ganglienblockade, d. h. herabgesetzte "Basalsekretion" zurückzuführen sein. Die unbeeinflusste Wirkung der Neurosympathomimetika wird aus den vorstehend geschilderten Untersuchungsergebnissen verständlich.

Guanethidin, postganglionärer Sympathicushemmer, führt initial zu einer Stimulierung des sympathischen Systems mit Blutdruckerhöhung, Nickhautkontraktion und Piloerektion (GARRET und SOUSA, 136; MAXWELL, PLUMMER, SCHNEIDER, POVALSKI und DANIEL, 293; KUKOVETZ, 260), die durch Cocain, Dihydroergotamin und Phentolamin unterdrückt werden kann (GARRET und SOUSA, 136; KUKOVETZ, 260). Sie beruht auf anfänglicher und kurzfristiger Ausschüttung endogenen Nor-Adrenalins aus den intrazellulären granulären Speichern, wie dies auch von PHILIPPU und SCHÜMANN (340) an den chromaffinen Granula des Nebennierenmarkes nachgewiesen werden konnte. Während der anschließenden Phase der Blutdrucksenkung sind die Wirkungen von Arterenol und Adrenalin an verschiedenen Testobjekten (Blutdruck, Nickhaut, isolierter Vorhof u. a.) verstärkt, diejenigen der Neurosympathomimetika abgeschwächt bzw. aufgehoben (GARRET und SOUSA, 136; KRONEBERG, SCHÜMANN und ECKARDT, 251; MAXWELL, PLUMMER, SCHNEIDER, POVALSKI und DANIEL, 293, 294). Wie für Reserpin, so wurde auch für Guanethidin eine langsam einsetzende und langanhaltende Catecholamin-Verarmung im Gewebe (Herz, Milz) gefunden; der Arterenolgehalt von Hirn und Nebenniere blieb unbeeinflusst (BISSON und MUSCHOLL, 48; CASS, KUNTZMAN und BRODIE, 74; KRONEBERG, SCHÜMANN und ECKARDT, 251). Das Einsetzen der Brenzkatechinaminverarmung wird etwa 1 Stunde nach Applikation der Droge nachweisbar, hingegen ist am isoliert perfundierten Herzen die Arterenolabgabe bei elektrischer Reizung des postganglionären Sympathicus bereits 5 Minuten nach

Guanethidin um 77 % vermindert (HUCOVIC und MUSCHOLL, 23, 224), die durch Tyramin bedingte Nor-Adrenalin-freisetzung aus dem isolierten Atrium bereits 20 - 30 Minuten nach Verabfolgung der Substanz reversibel gehemmt; zu diesem Zeitpunkt ist der Catecholamin-Gewebsspiegel nicht verändert (KRONEBERG, SCHÜMANN und ECKARDT, 251). Aus den Untersuchungen von PHILIPPU und SCHÜMANN (340) an isoliert durchströmten Nebennieren und an chromaffinen Granula geht hervor, daß diese Hemmung in vivo wahrscheinlich an der Zellmembran lokalisiert ist ("membranabdichtende Wirkung"): die Freisetzung aus isolierten Granula wird durch Guanethidin nicht beeinträchtigt. Jedoch kann angenommen werden, daß unter physiologischen Verhältnissen die unter Mitwirkung von Acetylcholin zustandekommende Aminabgabe aus der Zelle blockiert ist (KRONEBERG, 249; PHILIPPU und SCHÜMANN, 340). Damit würde die verstärkte Sensibilität für exogene Brenzkatechinamine verständlich. - Nach 24-stündiger Guanethidin-Vorbehandlung ist der Amingehalt der Gewebe (Herz, Milz) um ca. 80 % gemindert (BISSON und MUSCHOLL, 48; KRONEBERG, SCHÜMANN und ECKARDT, 251), gleichzeitig sind Catecholaminfreisetzung und Wirkung von Tyramin irreversibel aufgehoben (KRONEBERG et al., 251). - Darüber hinaus ist auch für Guanethidin eine Hemmung der Arterenol-Aufnahme im Gewebe nachgewiesen (DENGLER, 91; DENGLER und TITUS, 93; HERTTING, AXELROD und WITHEY, 194; LINDMAR und MUSCHOLL, 276, 278).

HERTTING et al. (194) fanden nach Infusion radioaktiven Nor-Adrenalins bei Guanethidin-vorbehandelten Katzen während der ersten 5 Minuten erhöhte Plasmaspiegel für Arterenol; sie nehmen, wie auch LINDMAR und MUSCHOLL (276), nach längerdauernder Vorbehandlung eine Hemmung der intrazellulären Amin-Speicherfähigkeit an und erklären die Hypersensibilität gegenüber

exogenen Catecholaminen mit dem größeren Gehalt des Plasmas an freien Catecholaminen, welche auf die "unaffected receptors" einzuwirken vermögen. Nach LINDMAR und MUSCHOLL (276) findet sich im akuten Versuch außerdem eine "cocainartige" Wirkung, bei der die Arterienlaufnahme in das Herz blockiert ist.

Hemmung der Catechol-O-methyl-Transferase ist durch Pyrogallol und andere Polyphenole (Arterenon, Adrenalon, Gallussäure) in vitro möglich (KRONEBERG, SCHLOSSMANN und HABERLAND, 252; WYLIE, ARCHER und ARNOLD, 467).

Der am häufigsten untersuchte Stoff ist Pyrogallol; die Droge bewirkt bei Ratten eine Toxizitätssteigerung der Brenzkatechinamine (WYLIE, ARCHER und ARNOLD, 467) und führt zu einer Wirkungsverstärkung von Arterenol und Adrenalin an Blutdruck und Nickhaut verschiedener Tierspezies (AXELROD, 14; KRONEBERG, SCHLOSSMANN und HABERLAND, 252; LEMBECK und RESCH, 271; WYLIE, ARCHER und ARNOLD, 467). Auch die Wirkung endogener Transmitter-Substanz (nach elektrischer Reizung des präganglionären sympathischen Nerven) an der Nickhaut wird potenziert (WYLIE und Mitarb., 467); Hemmstoffe der Catechol-O-methyl-Transferase per se besitzen eine gewisse pressorische Wirkung, bei mehrfacher Injektion tritt jedoch rasch Tachyphylaxie ein (WYLIE und Mitarb., 467). Der durch Cocain v e r s t ä r k t e Effekt von Adrenalin an Blutdruck und Nickhaut von Spinalratten und -Katzen wird durch Pyrogallol z u s ä t z l i c h v e r l ä n g e r t (LEMBECK und RESCH, 271). Eine Hemmung der Gewebsaufnahme für injiziertes Nor-Adrenalin findet nicht statt; es kommt im Gegenteil zu einer Anreicherung von Arterenol in Herz, Milz, Leber und Muskulatur (AXELROD, HERTTING und PATRICK, 16; HERTTING, AXELROD und WITHBY, 194). Pyrogallol alleine verändert den Catecholamin-Gewebsspiegel in Gehirn und Herz

nicht (CROUT, CREVELING und UDENFRIEND, 84; WEIL-MALHERBE, POSNER und BOWLES, 455). - Für die Steigerung der Catecholamin-Sensibilität wird im allgemeinen die Abbauehemmung der zirkulierenden Amine verantwortlich gemacht (AXELROD, 14; LEMBECK und RESCH, 271; WYLIE, ARCHER und ARNOLD, 467), wenn- gleich vergleichende Beobachtungen von KRONEBERG, SCHLOSSMANN und HABERLAND (252) über "in vitro-" und "in vivo"-Wirkung der verwendeten Inhibitoren zeigen, "daß der Sensibilisierungseffekt nicht ... per se Ausdruck der O-methyl-Transferase-Hemmung zu sein braucht".

Unterschiedliche Befunde wurden über die Wirkungsbeeinflussung von Sympathomimetika durch Hemmstoffe der Monoamin-Oxydase erhoben; mehrere Untersucher weisen auf beträchtliche Spezies-Differenzen hin (GOLDBERG und SJOERDSMA, 155; SPECTOR, SHORE und BRODIE, 395). Auch bestehen - im akuten Tierexperiment - durchaus sehr differente Eigenwirkungen der verwandten Drogen (ELTHERINGTON und HORITA, 104; GOLDBERG und SJOERDSMA, 155; SPECTOR, SHORE und BRODIE, 395); beispielsweise wird für Catron^R auf Grund seiner Amphetamin-ähnlichen chemischen Struktur eine initial "indirekte sympathomimetische Wirkung" mit Catecholaminfreisetzung aus den Speicherorten angenommen (ELTHERINGTON und HORITA, 104). Nach SPECTOR, SHORE und BRODIE (395) sind die verschiedenen pharmakologischen Wirkungen von MAO-Inhibitoren nicht alle durch einen einzigen Mechanismus erklärbar. - Der Kontraktionseffekt von Arterenol und Adrenalin wird an der Nickhaut unverändert oder abgeschwächt gefunden (BALZER und HOLTZ, 25; GRIESEMER et al., 165; 166); nach KAMIJO, KOELLE und WAGNER (231) wird die Wirkung der beiden Catecholamine ebenso wie bei elektrischer Reizung des Hals-sympathicus nach Applikation von Iproniazid jedoch verstärkt.

Die indirekt wirkenden Neurosympathomimetika (Tyramin, Tryptamin, Phenylaethylamin) erfahren an der Nickhaut nach übereinstimmenden Befunden eine starke Potenzierung ihrer Effekte (BALZER und HOLTZ, 25; GRIESEMER et al., 165; KAMIJO, KOELLE und WAGNER, 231), wie auch die Blutdruckerhöhung durch diese Substanzen verstärkt wird (BALZER und HOLTZ, 25; CORNE und GRAHAM, 80; GOLDBERG und SJOERDSMA, 155). Über unveränderte Blutdruckwirkung von Adrenalin und Nor-Adrenalin im Tierversuch und am Menschen berichten CORNE und GRAHAM (80), ELTHERINGTON und HORITA (104), FRIEND (130 a), FRIEND und Mitarb. (130 b), GOLDBERG und SJOERDSMA (155) und KAMIJO, KOELLE und WAGNER (231); LENSEN (272) sah bei Hunden abgeschwächte kardiovaskuläre Wirkungen. Demgegenüber stehen Befunde von ACEVES, PULIDO und MENDEZ (2), BALZER und HOLTZ (25), sowie IZQUIERDO, BISCARDI und CARIZZONI (zit. PLETSCHER, GEY und ZELLER, 351), die bei verschiedenen Tierarten gesteigerte Pressor-Effekte von Adrenalin und Arterenol nach Monoamin-Oxydase-Hemmern fanden (Iproniazid, Tersavid^R). Die Dopamin-Wirkung auf den Blutdruck wird ebenfalls potenziert (BALZER und HOLTZ, 25; GOLDBERG und SJOERDSMA, 155).

Nach CROUT, CREVELING und UDENFRIEND (84) verlangsamt Iproniazid die Abwanderung von injiziertem Arterenol in die Gewebe während der ersten halben Stunde post injectionem, desgleichen wird die Gewebsaufnahme von Nor-Adrenalin am isolierten Kaninchenherzen aus dem Perfusat durch Marsilid^R und Harmalin gehemmt (LINDMAR und MUSCHOLL, 278). Dies könnte der These von KAMIJO, KOELLE und WAGNER (231) entsprechen, daß MAO-Hemmer die Penetration von Aminen ins Zellinnere hemmen und derart deren Gegenwart in physiologisch aktiver Form an den Rezeptoren verlängern. Demgegenüber fanden jedoch AXELROD, WITHBY und HERTTING (17) sowie HERTTING, AXELROD und WITHBY (194) nach Catron^R-Vorbehandlung.

unveränderte Plasma- und Gewebsspiegel für Arterenol nach dessen Injektion; Nor-Metanephrin war im Plasma und im Gewebe erhöht. -

Die Reserpin-bedingte Arterenol-Freisetzung aus dem Myokard und Gehirn wird durch MAO-Hemmer gehemmt (AXELROD, HERTTING und PATRICK, 16; GREEN und SAWYER, 163). BROWN und GILLESPIE (62) sehen nach Iproniazid keine Änderung des Nor-Adrenalin-output bei elektrischer Reizung des Milznerven; hingegen war bei Niamid^R-Vorbehandlung der Arterenol-output in ähnlichen Versuchen von DAVEY, FARMER und REINERT (88) verringert. Bei sympathischer Reizung des isolierten Kaninchenherzens bewirkte Harmalin eine verminderte Nor-Adrenalin-Abgabe in das Perfusat. Nach AXELROD, HERTTING und PATRICK (16) wird die Freisetzung von gebundenem Arterenol (nach dessen Infusion) innerhalb der ersten beiden Stunden durch verschiedene Monoamin-Oxydase-Hemmer verhindert. "So könnten MAO-Hemmer eine Erhöhung des Catecholaminspiegels in Herz und Gehirn nicht durch Blockierung des Eintritts, sondern des Austritts von Catecholaminen bewirken" (AXELROD, HERTTING und PATRICK, 16). Die Vermutung, daß MAO-Inhibitoren eine Freisetzung gebundener Catecholamine aus dem Gewebe verhindern, wurde auch von PEPEU, ROBERTS, SCHANBERG und GIARMAN (336) sowie PLETSCHER (348) ausgesprochen. - Abgesehen von der vielfach nachgewiesenen fermenthemmenden Eigenschaft scheinen also Monoamin-Oxydase-Hemmer auch andere Wirkungen zu entfalten, indem sie - wie auch andere Antihypertensiva - in die Bindungs-, Aufnahme- und Freisetzungs-Mechanismen für biogene Amine eingreifen, eventuell durch Beeinflussung spezifischer Membranen, wie dies z. B. für die Veränderung der Barbiturat-Wirkung (STOCK und WESTERMANN, 433) wahrscheinlich gemacht werden konnte.

Zusammenfassend läßt sich auf Grund der hier angegebenen Literaturübersicht folgendes sagen: Eine einzige und eindeutige Ursache der essentiellen Hypertonie ist bis heute nicht bekannt. Hingegen finden sich in hereditärer bzw. konstitutioneller Veranlagung, Nahrungs- und Umwelteinflüssen, Störungen der Elektrolyt- und Hormonbalance sowie neurogenen Einflüssen eine ganze Reihe von Faktoren, die bei der Auslösung oder für das Entstehen der Erkrankung von großer Bedeutung sein können. Ob der essentielle Hypertonus als Krankheitsbild eine nosologische Einheit darstellt, ist derzeit nicht sicher abgeklärt; sicherlich liegt dieser These in der Erbllichkeit des Bluthochdruckes ein gewichtiges Argument zugrunde.

Auf dem therapeutischen Sektor erzielte man innerhalb der letzten 10 - 20 Jahre erhebliche Fortschritte: durch die Entwicklung einer Vielzahl von Blutdrucksenkenden Medikamenten gelang es, in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine - wenn auch nicht kausale - so doch äußerst wirkungsvolle Behandlung zu ermöglichen. Der Angriffspunkt, über den die durchaus verschieden strukturierten Pharmaka ihre antihypertensiven Effekte entfalten, ist am sympathischen Nervensystem zu suchen. Von Interesse sind dabei Änderungen im Stoffwechsel der sympathischen Mediator-Stoffe und auch im Brenzkatechinamingehalt der Gewebe; letzterer wird durch verschiedenartige Medikamente, denen eine antihypertensive Wirksamkeit gemeinsam ist, durchaus gegensinnig beeinflusst: Während sich beispielsweise bei einer Reihe der klinisch verwendeten Rauwolfia-Alkaloide und auch bei Guanethidin hypotensive Wirksamkeit mit Erniedrigung des Gewebe-Catecholaminspiegels und erhöhter Blutdruckwirksamkeit exogener Brenzkatechinamine verbinden (eine Beeinflussung der beim Amin-Abbau mitwirkenden Fermente ist nicht bekannt), sind für Monoamin-Oxydase-Hemmer neben der Enzymhemmung hypotensiver Effekt

und Erhöhung des Gewebs-Catecholaminingehaltes beschrieben. Vor allem für diese zuletzt genannten Stoffe sind die Beziehungen zwischen klinischer Wirkung und den biochemischen bzw. pharmakologischen Veränderungen unklar. Die Beeinflussung des Catecholamin-Gewebsspiegels im Sinne einer Erhöhung setzt sie in Gegensatz zu allen anderen bisher verwandten Antihypertensiva. Das in der Literatur bisher über die Anwendung von Monoamin-Oxydase-Hemmstoffen bei Hypertonie berichtete Erfahrungsgut ist noch nicht allzu groß. Im Hinblick auf durchaus günstige Ergebnisse erscheint die Weiterentwicklung und klinische Erprobung solcher Substanzen durchaus sinnvoll, zumal eine weitere Verbreiterung des therapeutischen Spektrums auf Grund der bei anderen Hypotensiva berichteten Nebenwirkungen, Toleranzentwicklung oder Nicht-Ansprechbarkeit von vielen Seiten gefordert und angestrebt wird.

II.) A) Methodik

a) Zu Untersuchungen über ein bestimmtes Präparat stehen grundsätzlich zwei Wege offen:

1. Bei Anwendung einer Untersuchungs-Methodik im Hinblick auf nur eine mögliche Drogen-Wirkung ist es ohne größere Schwierigkeiten möglich, eine zur statistischen Sicherung der Ergebnisse ausreichende Zahl von Einzeluntersuchungen durchzuführen.
2. Versucht man jedoch, einen Überblick über die vielfältigen Wirkungsmöglichkeiten eines Präparates zu gewinnen, stellen sich - zumal bei Durchführung der Untersuchungen an einer Klinik - der statistischen Sicherung der Ergebnisse hinsichtlich des erforderlichen Zahlenmaterials sehr große methodische und technische Schwierigkeiten entgegen. Bei einem Präparat mit kumulativer Wirkung und verzögertem Wirkungseintritt kommen mit dem Zeitfaktor, der Dosierung, der Applikationsart etc. weitere Variable hinzu, die den Rahmen einer einzelnen Arbeit übersteigen, falls statistisch auswertbare Ergebnisse angestrebt werden. Andererseits läßt bei kleiner Fallzahl die Vielfalt der Untersuchungen bei geeigneter Konzipierung Rückschlüsse über die Eigenschaften einer Droge und ihren Wirkungsradius durchaus zu. Orientierende Untersuchungen können darüber hinaus richtunggebend für gezielte weitere Forschungen sein.

Wir haben in dieser Arbeit kleine Fallzahlen bewußt in Kauf genommen, um einen Überblick über mögliche Wirkungsqualitäten der untersuchten Stoffe zu gewinnen. - Aus der Reihe der Monoamin-Oxydase-Hemmer standen uns die Präparate Ro4-1038/3 (DL-Serin- N_2 -isopropylhydrazid) und Marsilid^R (Iproniazid, N_1 -isonicotinyl- N_2 -isopropylhydrazin) der Deutschen Hoffmann-La Roche GmbH^{*)} zu Un-

*) An dieser Stelle sei der Firma Deutsche Hoffmann-La Roche GmbH, Grenzach/Baden für die Überlassung von Präparatemustern herzlich gedankt.

tersuchungszwecken zur Verfügung. Während Marsilid^R neben hypotensiven Eigenschaften vornehmlich anti-depressive und antipektanginöse Qualitäten besitzt und bereits seit längerer Zeit Eingang in die Klinik gefunden hat (s. o.), war bei der Entwicklung von Ro4-1038/3 nach Angaben der Herstellerfirma in erster Linie antihypertensive Wirksamkeit angestrebt worden. Nach den bisherigen Veröffentlichungen über andere Monoamin-Oxydase-Hemmer konnten jedoch durchaus auch andere Wirkungsqualitäten erwartet werden. - Ein Ziel unserer Arbeit war der Nachweis von anti-hypertensiver Wirkung bei einer sorgfältig durchuntersuchten und kontrollierten Gruppe von Hypertonikern und von hypotensiver Wirksamkeit bei einer Gruppe normotensiver Personen unter verschiedenen Bedingungen (Ruhe- und Stehblutdruck, Belastungsversuche), wie dies für verwandte Präparate in der Literatur bereits beschrieben ist. Darüber hinaus prüften wir die exogene Catecholamin-Sensibilität vor und während oraler Applikation von Ro4-1038/3. Neben den bei länger-dauernder oraler Verabreichung der Droge durchgeführten Versuchen studierten wir die Kreislaufaktivität von Marsilid^R und Ro4-1038/3 auch bei parenteraler Gabe im akuten Versuch mit spiroergometrischen Belastungsprüfungen.

b) Durchgeführte Untersuchungen

1. Klinische Anwendung bei Hypertonikern

Die Vorbeobachtungszeit betrug bei allen Patienten mindestens 7 Tage (durchschnittlich 19 Tage), ehe die Therapie einsetzte. Außer dem untersuchten Präparat kamen an weiteren kreislaufaktiven Medikamenten in 15 Fällen gleichzeitig Lanicor (Erhaltungsdosis 1 1/2 Tabl./die) und in einem Fall Thybon zur Anwendung. Zum Teil war salzarme Kost verordnet, die während der ganzen Untersuchungsdauer nicht geändert wurde.

Die Blutdruckmessung im Liegen und nach 3 min. Stehen erfolgte täglich zur gleichen Zeit nach Riva-Rocci; gleichzeitig wurde die Pulsfrequenz durch Palpation der A. radialis bestimmt. Ausgewertet wurde das Verhalten des systolischen und diastolischen Blutdruckes, des arteriellen Mitteldruckes, der Blutdruckamplitude und der Frequenz. Um eine zusammenfassende Aussage über die Wirkung der applizierten Droge auf die Blutdruckwerte unserer Patienten zu geben, berechneten wir die prozentuale Abnahme der oben genannten Größen pro Woche (bezogen auf den Kontrollwert vor der Medikation).

In einem Teil der Fälle wurden Blutzucker, Elektrolyte, Cholesterin i. S. sowie die Corticoide im Sammelharn bestimmt.

2. Kreislauffunktionsprüfungen nach SCHELLONG (407) bestanden in:

Messung der Werte für Blutdruck und Frequenz:

1. in Ruhe,
2. während 10 min. Stehen,
3. während einer anschließenden Ruhepause von 5 min. und
4. nach einer Belastung mit 20 Kniebeugen. -

Diese Untersuchung wurde als Kontrollversuch vor Beginn der Medikation und anschließend in wöchentlichen Abständen durchgeführt.

3. Prüfung der exogenen Catecholamin-Sensibilität nach einer von RAAB et al. (357) angegebenen Methode.

Zu diesem Zwecke legten wir eine i. v.-Infusion in der folgenden Weise an: Einstich mit einer "I"er Kanüle in die Cubitalvene der liegenden Versuchsperson. Eine 500 ml-Flasche mit physiologischer Kochsalzlösung (Infundin K 0.85) wurde über eines der im Handel befindlichen Übertragungsgeräte, welche eine beliebige

Regulierung der Tropfzahl gestatten, an die Kanüle angeschlossen. Eine zweite Flasche mit 500 ml Infundin K 0.85, in der sich zusätzlich 2 ml Adrenalin bzw. Arterenol gelöst befanden, konnte ebenfalls über ein Übertragungsgerät mit der Nadel verbunden werden. Bis zum Erreichen stabiler Blutdruck- und Pulswerte tropfte zunächst reine physiologische Kochsalzlösung (30-40 gtt./min.) ein. Dann wurde die zweite Flasche an die Nadel angeschlossen und während je 10 min. mit 0,1 bzw. 0,2 gamma/kg/min. Catecholamin belastet. Nach erneuter Infusion von Infundin K 0.85 während der nächsten 10 min. erfolgte anschließend eine weitere Belastung mit 0,2 gamma/kg/min. Bis zur Normalisierung der Kreislaufverhältnisse tropfte abschließend physiologische NaCl-Lösung ein. - Während der gesamten Zeit bestimmten wir in Abständen von 1 min. die Blutdruckwerte nach Riva-Rocci und die Pulsfrequenz durch Palpation der A. radialis. Die zur Infusion von 0,1 gamma/kg/min. Adrenalin bzw. Nor-Adrenalin benötigte Tropfenzahl wurde nach der von RAAB et al. (357) angegebenen Formel ermittelt:

$$\frac{\text{Tropfzahl von 10 ml NaCl-Lösung} \times \text{Körpergewicht in kg}}{400}$$

Beispiel: 10 ml NaCl-Lösung = 112 gtt., Körpergew. 65 kg

$$\frac{112 \times 65}{400} = 18 \text{ gtt./min.}$$

Bei der Auswertung der Ergebnisse berechneten wir die prozentualen Veränderungen der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte bzw. des arteriellen Mitteldruckes, die während der Catecholamin-Belastungen erreicht wurden - bezogen jeweils auf die Ausgangswerte unter Kochsalzinfusion. Aus den zehn für eine Belastungsphase erhaltenen Werten errechneten wir jeweils

den Mittelwert. - Die Änderungen der Pulsfrequenz wurden in gleicher Weise auf die Ausgangsfrequenz bezogen, jedoch in Schlägen/min. angegeben.

Die Prüfung der exogenen Catecholamin-Sensibilität erfolgte als Kontrollversuch, in wöchentlichen Abständen während der Applikation von Ro4-1038/3 sowie eine Woche nach Beendigung der Medikation.

4. Spiroergometrische Belastungsprüfung nach der von MUSSHOF, REINDELL, KÖNIG, KEUL und ROSKAMM (318) angegebenen Methodik:

Mit Hilfe des Metabographen von FLEISCH wurden die spiroergometrischen Größen O_2 -Aufnahme/min. und das Atem-Minutenvolumen bestimmt. Die Pulsfrequenz ermittelten wir durch Auskultation über der Herzspitze und den Blutdruck nach Riva-Rocci. Aus den erhaltenen Größen konnte das Atemäquivalent und der O_2 -Puls berechnet werden. Alle genannten Werte wurden unter Ruhebedingungen und bei stufenweise ansteigender Belastung nach dem "steady-state"-Prinzip im Liegen am Fahrrad-Ergometer (Ergostat nach FLEISCH) bestimmt: Erst wenn O_2 -Aufnahme, Atemminutenvolumen, Blutdruck und Pulsfrequenz sich innerhalb einer Belastungsstufe während 3 - 4 min. als konstant erwiesen, erfolgte der Übergang auf die nächste Belastungsstufe (sog. genannter "relativer steady-state"). Bei der Auswertung wurden nur steady-state-Werte berücksichtigt. Auf Grund der bei MUSSHOF und Mitarb. (318) angegebenen Kriterien war für den maximalen steady-state bei völliger Ausbelastung eine Mindest-Pulsfrequenz von 140/min. gefordert.

Spiroergometrische Belastungsprüfungen wurden sowohl vor und während längerdauernder oraler Applikation von Ro4-1038/3 als auch im akuten Versuch 15 min. nach i. v.-Injektion von Ro4-1038/3 bzw. 20 min. nach i. v.-Injek-

tion von Marsilid^R (Iproniazid) durchgeführt.

c) Krankengut, Versuchspersonen

1. Es wurden 17 weibliche Patienten im Alter von 50 bis 78 Jahren (Durchschnittsalter: 62 Jahre), bei denen eine Hypertonie mit systolischen Werten zwischen 160 und 240 mm Hg sowie diastolischen Werten zwischen 70 und 160 mm Hg bestand (Durchschnittswert 200/95 mm Hg) mit Ro4-1038/3 behandelt. 16 Fälle konnten ausgewertet werden; sie gehörten alle in den Formenkreis der essentiellen Hypertonie, bei einer Patientin bestand eine maligne Hypertonie III. In keinem Falle konnte eine Nierenerkrankung als Ursache des Hochdrucks betrachtet werden. Die Blutdruckwerte waren bei 8 Kranken dauernd erhöht, während sich in den weiteren 8 Fällen labile Hypertonien fanden. Gleichzeitig bestanden: eine klinisch feststellbare Herzinsuffizienz in 3 Fällen, eine Arteriosklerosis obliterans in 3 Fällen, Diabetes mellitus in 2 Fällen, Apoplexie, therapeutisches Myxoedem nach Struma-maligna-Behandlung, chronische Pyelonephritis und leichte Nephrosklerose in je einem Fall. - Das EKG zeigte bei allen Patientinnen Zeichen einer Herzschiidigung (Störungen der Erregungsausbreitung und -Rückbildung, absolute Arrhythmie, supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen, a. v.-Block). Zeichen eines alten Hinterwand-Infarktes fanden sich in 2 Fällen; 10 mal fand sich eine verkalkende Aortensklerose, in 6 Fällen ergaben sich Hinweise auf Lungenemphysem.
2. Bei den Versuchspersonen handelte es sich um 14 klinisch gesunde Studenten und Studentinnen im Alter von 23 bis 28 Jahren, deren Blutdruckwerte in allen Fällen normal waren. Drei von ihnen wurden sowohl während längerdauernder oraler Medikation von Ro4-1038/3 als auch im akuten Versuch mit i. v.-Injektion von Ro4-1038/3/Marsilid^R (Iproniazid) untersucht.

d) Folgende Präparate wurden untersucht:

1. Ro4-1038/3 (DL-Serin-N₂-isopropylhydrazid)

--- bei Hypertonikern in einer Anfangsdosierung von 50 bzw. 30 mg/die oral; im weiteren Verlauf wurde die Dosierung z. T. dem Blutdruckverhalten entsprechend variiert, wobei 50 mg/die als Maximaldosis nicht überschritten wurden. - Behandlungsdauer 10 - 28 Tage.

--- bei Normotonikern in konstanter Dosierung von 50 mg/die oral über 14 Tage und im akuten Versuch in einer Dosierung von 20 mg i. v.

2. Marsilid^R (Iproniazid, N₁-isonicotinyl-N₂-isopropylhydrazin)

--- bei Normotonikern im akuten Versuch in einer Dosierung von 50 mg i. v.

3. L-Suprarenin . hydrochlor. 1:1000 (Suprarenin "Hoechst"^R)

4. L-Nor-Adrenalin 1:1000 (Arterenol "Hoechst"^R)

B) Ergebnisse

1) Prüfung des Blutdruckverhaltens unter Ro4-1038/3 bei Hypertonikern

a) Blutdruck (Ruhewerte)

Bei 5 Patientinnen trat während der Vorbeobachtungsperiode eine gewisse Senkung der erhöhten Blutdruckwerte ein. Beim Vergleich mit den übrigen Fällen ließ sich bezüglich der Wirksamkeit und des Wirkungseintritts von Ro4-1038/3 kein Unterschied feststellen. -

Eine Senkung des systolischen Blutdruckes um mindestens 25 mm Hg (im Durchschnitt 30 mm Hg) innerhalb der ersten 10 - 12 Tage erfolgte nach Therapiebeginn in 11 der 16 ausgewerteten Fälle. Bei einer weiteren Patientin, deren Fall im Folgenden näher geschildert wird, sank der bis dahin unbeeinflusst gebliebene Blutdruck in der Zeit vom 14. - 18. Tag rasch von 170/80 auf 100/70 ab, woraufhin das Medikament abgesetzt wurde.

Fall I: (M. M., 62 Jahre) Hypertonie seit 2 - 3 Jahren bekannt. Kardial leicht dekompensiert, zerebrale Arteriosklerose; Apoplexie am 25. 12. 1960.

In klinischer Behandlung seit dem 26. 12. 1960. Bei der Aufnahme RR 220/110, Frequenz 124 min. Im EKG leichte Störung des Erregungsrückganges; Röntgenbild: verkalkende Aortensklerose, Pleurakuppenschwielen beidseits, pleurodiaphragmale Adhaesionen links. In den ersten Tagen des Klinikaufenthaltes trat eine gewisse Beruhigung der Blutdruckwerte ein. Unter der Behandlung mit Ro4-1038/3 kam es zu massiven hypotonen Regulationsstörungen im Sitzen und Stehen nach dem elften Behandlungstage, die am 18. Tage zum Absetzen des Präparates zwangen. An diesem Tage war auch der bis dahin unbeeinflusste Ruheblutdruck innerhalb von vier Tagen auf 100/70 abgesunken. Subjektiv bestand starkes Schwindelgefühl. Schon drei Tage später wurden im Liegen wieder Werte von 200/100 und 200/95 gemessen; diese auch vor der Behandlung vorhandenen Blutdruckspitzen waren unter der Medikation nicht aufgetreten. Im Stehen fanden wir am 4. und 5. Tag nach Behandlungsende noch Werte von nur 90/60 und am 9. Tag von 100/60.

Der diastolische Druck wurde innerhalb der ersten 10 - 12 Tage bei 7 unserer Patientinnen um mindestens 15 mm Hg gesenkt; bei allen war auch der systolische Druck erniedrigt worden. In 4 Fällen trat trotz Beeinflussung der systolischen Werte eine Senkung des diastolischen Blutdruckes nicht oder höchstens um 10 mm Hg (2 Fälle) ein.

In insgesamt 6 Fällen kam es zur völligen Normalisierung der systolischen und diastolischen Werte (4 nach einwöchiger, 2 nach zweiwöchiger Behandlung) bei Annahme eines Grenzwertes von 150/90. Es handelte sich um fünf Kranke mit labiler und eine mit fixierter Hypertonie; bei zweien von ihnen hatte in der Vorbeobachtungsperiode eine gewisse Senkung der erhöhten Blutdruckwerte stattgefunden. In einem weiteren Fall von fixierter Hypertonie wurde nur der diastolische Druck normalisiert, während die systolische Senkung nicht völlig ausreichend war.

4 Kranke reagierten auf das Medikament überhaupt nicht; in einem Falle trat sogar eine systolische Drucksteigerung um 20 mm Hg auf. - Es sei erwähnt, daß die vor der Medikation vorhandenen labilen Blutdruckspitzen mit Ausnahme zweier Fälle unter Ro4-1038/3 bei keiner unserer Patientinnen wieder erreicht wurden.

Trotz der unterschiedlichen Dosierung im Einzelfalle, wobei als Höchstdosis 50 mg/die nicht überschritten wurden, gibt Tabelle 1 einen guten Überblick über die insgesamt erzielten Ergebnisse. Hier sind die Mittelwerte der prozentualen Veränderungen von systolischem und diastolischem Blutdruck, arteriellem Mitteldruck und Blutdruckamplitude - bezogen auf die Ausgangswerte vor der Medikation - für 16 Patienten in der ersten Woche, 11 Patienten in der ersten und zweiten Woche, sowie 5 Patienten in der ersten, zweiten und dritten Woche wiedergegeben. Es ergibt sich daraus eine deutliche Abnahme für alle vier genannten Größen. Bei 14-tägiger Therapiedauer zeigt sich eine über die erste

Woche hinausgehende Wirkungssteigerung, die in der dritten Woche keine weitere Zunahme erfährt. Lediglich die Blutdruckamplitude wird wieder etwas größer.

Umgerechnet auf absolute Werte ergibt sich für die erste Woche eine durchschnittliche Blutdrucksenkung um 15 mm Hg systolisch und 5 - 8 mm Hg diastolisch, für die zweite und dritte Woche um 30 mm Hg systolisch und 15 mm Hg diastolisch. Der arterielle Mitteldruck sank in der ersten Woche im Durchschnitt um 10 mm Hg, in der zweiten und dritten Woche um 20 mm Hg ab.

b) Blutdruckwerte im Stehen

Bei den 11 Patientinnen, bei denen Blutdruckwerte nach 3 min. Stehen bestimmt werden konnten, ergab sich in 5 Fällen unter der Therapie keine Beeinflussung der Werte im Sinne einer orthostatischen Dysregulation: das Verhältnis von Ruhe- zu Stehwerten änderte sich nicht oder nur unbedeutend. Bei zwei dieser Patientinnen war der Ruheblutdruck in den Normalbereich gesenkt worden, in einem Falle wurde der diastolische Druck normalisiert. Bei den zwei verbleibenden Fällen blieb auch der Ruheblutdruck unbeeinflusst.

Zur Illustration diene der folgende Fall:

Fall II: (A. E., 69 Jahre). Angeblich nie ernstlich krank. Im Frühjahr 1960 Strumaresektion (Struma maligna); Nachbestrahlung im Juni und August 1960. Die Patientin wurde am 29. 5. 1961 zur weiteren Behandlung erneut stationär aufgenommen. Bei der Aufnahme RR 200/120, Frequenz 72/min. Im EKG deutliche Störung des Erregungsrückganges. Röntgenbild: Retrosternale Struma, Herz nach links verbreitert, Trachea nach links verlagert. Keine Metastasen in Lunge oder Skelet nachweisbar. Mäßiges Lungenemphysem. Radiojod-Test: artefizielle Unterfunktion nach Tumorthherapie. -

Am fünften Tage des Klinikaufenthaltes betrug der RR noch 195/120. Die Patientin erhielt Ro4-1038/3 in einer Anfangsdosierung von 50 mg/die ab 4. 6. 1961. - In der Folgezeit sanken die Blutdruckwerte im Stehen und Liegen kontinuierlich ab, ohne daß sich eine orthostatische Dysregulation einstellte. Die Dosis konnte am 18. Tag

bis auf 5 mg/die gesenkt werden. Gesamtdauer der Behandlung: 23 Tage; nach dieser Zeit betrug der RR nur noch 130/75. In der Nachbeobachtungszeit von 5 Tagen hielt sich der Blutdruck in dieser Höhe.

Bei 6 Kranken sank nach Ablauf der ersten Woche der Blutdruck im Stehen deutlich stärker ab, wobei Tiefstwerte von 60/40 (s. Fall I) und 95/65 mm Hg erreicht wurden, die zum Absetzen des Präparates zwangen (2 Fälle). Während die Ruhewerte bei zwei dieser Kranken praktisch unbeeinflusst blieben, sanken sie bei vier Patientinnen ab (zweimal in den Normalbereich). Der folgende Fall gibt ein Beispiel für Senkung des Blutdruckes in Ruhe mit orthostatischer Dysregulation:

Fall III: (A. G., 50 Jahre). Beim Vater, einem Großvater und zwei Geschwistern ist ein Hochdruck bekannt. Bei der Patientin wurde erstmals im Jahre 1959 eine Hypertonie festgestellt; es bestanden subjektive Beschwerden (Schwindel, Übelkeit), die sich nach einer Therapie mit Rauwolfia-Alkaloiden besserten. Am 9. 1. 1961 erlitt die Patientin auf der Straße einen starken "Schwindelanfall", bei dem sie hinstürzte. Zur stationären Behandlung und Beobachtung war sie dann in der Zeit vom 20. 2. - 13. 3. 1961 in der Klinik aufgenommen. Eine nephrogene Genese der Hypertonie wurde dabei ausgeschlossen. - Bei der Aufnahme RR 240/115, Frequenz 76/min. Im EKG leichte Störung des Erregungsrückganges. Augenhintergrund: mäßiger Fundus hypertonicus. - Nach einer Beobachtungszeit von einer Woche war der Blutdruck auf 200/100 abgesunken. Die Patientin erhielt nun Ro4-1038/3 (50 mg/die) vom 27. 2. - 13. 3. 1961. Nach der ersten Woche setzte die Wirkung des Präparates ein und hielt auch weiter an, so daß der Blutdruck im Verlauf von nur zwei Wochen auf 130/80 im Liegen gesenkt werden konnte. In diesem Falle zeigte sich eine deutliche orthostatische Dysregulation mit Werten von 90/65 mm Hg. Subjektiv unangenehme Erscheinungen traten während der gesamten Behandlungszeit nicht auf.

Eine Überprüfung ergab, daß orthostatisch-hypotone Regulationsstörungen sowohl bei labilen als auch bei fixierten Hypertonien auftraten, wie auch unabhängig davon, ob eine Senkung des Ruheblutdruckes eintrat oder nicht.

c) Schellong-Tests

Auf Grund der klinischen Gegebenheiten konnten länger-dauernde Stehprüfungen nur bei 7 Patientinnen durchgeführt werden. Dabei trat in 4 Fällen orthostatische Dysregulation auf, in einem davon mit erheblichem Blutdruckabfall und Amplitudenverkleinerung (s. o., Fall III und Abb. 1). In diesem und einem weiteren Fall war im klinischen Verlauf eine deutliche Beeinflussung der erhöhten Ruhe-Blutdruckwerte durch Ro4-1038/3 nachzuweisen (systolische Senkung um mindestens 25 mm Hg; diastolische Senkung um mindestens 15 mm Hg).

Abb. 2 zeigt einen Fall, bei dem klinisch eine sehr gute Senkung des Ruhe-Blutdrucks erzielt wurde, und der auch im Schellong-Test niemals eine auffällige orthostatisch-hypotone Störung aufwies. 2 weitere Fälle wurden weder im klinischen Verlauf noch im Schellong-Test durch das Präparat nennenswert beeinflusst.

Zur Illustration sei der folgende Fall geschildert:

Fall IV: (L. T., 66 Jahre). Hypertonie seit sechs Jahren bekannt. Subjektiv häufig Schwindelgefühl, keine Kopfschmerzen. Behandlung über mehrere Jahre mit Reserpin-Präparaten. Anfang 1961 wurde ein Altersdiabetes festgestellt. Weiterhin bestanden schwere arterielle Durchblutungsstörungen an beiden unteren Extremitäten. - Bei der Aufnahme (16. 6. 61): RR 220/100, Puls 64/min. Im EKG: alter Hinterwand-Infarkt, Störung des Erregungsrückganges als Ausdruck einer Linksschädigung. Röntgenbild: Lungenemphysem, Herz nach beiden Seiten verbreitert, verkalkende Aortensklerose. In der Vorbeobachtungsperiode (21 Tage) lag der Blutdruck zwischen 220/100 und 185/75. - Behandlungsbeginn mit Ro4-1038/3 (30 mg/die) am 6. 7. 61; RR im Liegen 215/75, im Stehen 230/85 (am 5. 7. 61). Es gelang in der folgenden Behandlungszeit von vier Wochen nicht, eine eindeutige Blutdrucksenkung zu erzielen, insbesondere lagen die im Stehen gemessenen Werte dauernd über oder in Höhe der Ruhewerte. Gelegentliches leichtes Absinken des Blutdruckes war nicht von Dauer. Auch eine am 12. Tage vorgenommene Dosis-Erhöhung auf 50 mg/die blieb wirkungslos. In den ersten beiden Wochen klagte die Patientin über starken Schwindel. - Kontrollen der Elektrolyte Na und K i. S. ergaben während der ganzen Zeit im Normbereich liegende Werte. Der Cholesterinspiegel

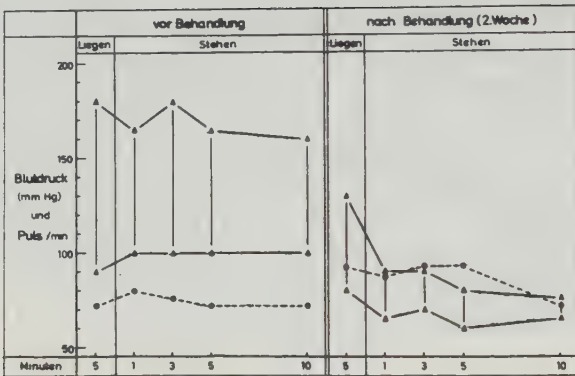


Abb. 1 Fall A.G., 50 J. - Schellong-Test vor und nach Behandlung mit Ro4-1038/3 (50 mg/die). - Blutdruck (▲—▲), Herzfrequenz (●---●).

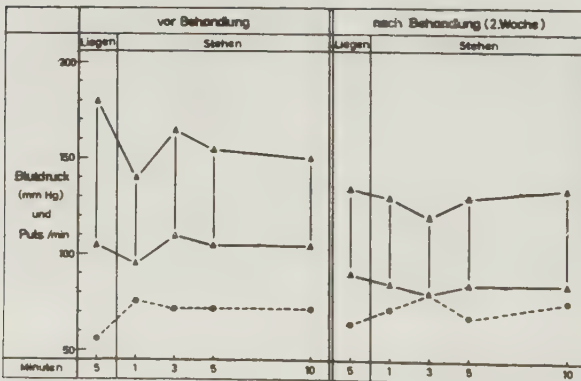


Abb. 2 Fall A.E., 62 J. - Schellong-Test vor und nach Behandlung mit Ro4-1038/3 (50 - 5 mg/die). - Blutdruck (▲—▲), Herzfrequenz (●---●).

war dauernd erhöht (Diabetes, Arteriosklerose) und zeigte unter Ro4-1038/3 keine wesentlichen Veränderungen (Steh-Versuche in Abb. 3).

Tabelle 2 und Abb. 4 zeigen die Mittelwerte für Blutdruck, arteriellen Mitteldruck und Frequenz aus den Stehversuchen der 7 Patientinnen vor und in der zweiten Woche der Medikation. Insgesamt zeigt sich eine auffällige orthostatische Dysregulation nicht, obwohl der Abfall des systolischen und diastolischen Druckes, wie auch des arteriellen Mitteldruckes, unter Ro4-1038/3 im Stehen deutlich stärker ausgeprägt ist; eine Beeinflussung der Frequenz findet nicht statt.

d) Herzfrequenz

Eine eindeutige Wirkung auf die Herzfrequenz fanden wir auch im klinischen Verlauf nicht, wobei zu bedenken ist, daß von wenigen Ausnahmen abgesehen alle Kranken gleichzeitig eine Dauermedikation von Lanicor^R (1 1/2 Tabl./die -0,375 mg/die) erhielten. Bei der mit Thybon^R behandelten Patientin stieg die Frequenz - sichtlich unter dem Einfluß dieses Präparates - um 18/min. an.

Auch bei gesonderter Betrachtung der 6 Fälle, deren Blutdruck normalisiert werden konnte, blieb die Frequenz unbeeinflusst.

e) Wirkungseintritt, Dosierung

Bei den Fällen, die auf das Präparat ansprachen, sahen wir den Wirkungseintritt nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von einer Woche - und zwar unabhängig von der Anfangsdosierung. Eine Ausnahme bildet der oben geschilderte Fall I. In den Fällen, die auf eine Anfangsdosis von 30 mg/die nicht reagierten, ließ sich auch durch eine Erhöhung der Dosis kein Therapieerfolg erzielen (s. a. Fall IV). Andererseits wurden auch mit einer Maximaldosis von 30 mg/die eindrucksvolle Blutdrucksenkungen in 3 Fällen erzielt. Wir haben den Ein-

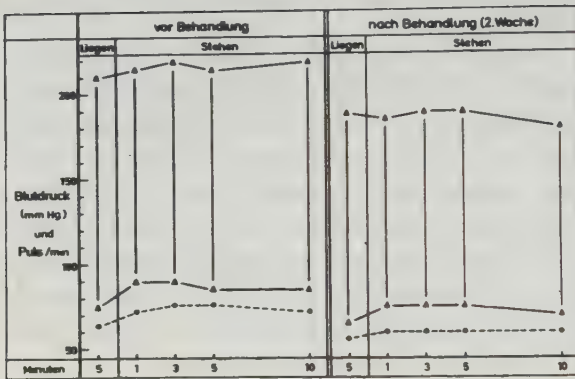


Abb. 3 Fall M.T., 66 J. - Schellong-Test vor und nach Behandlung mit Ro4-1038/3 (30 - 50 mg/die).- Blutdruck (▲—▲), Herzfrequenz (●----●).

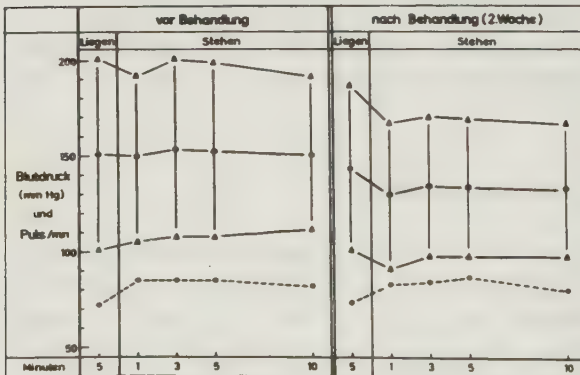


Abb. 4 Schellong-Test vor und nach Behandlung mit Ro4-1038/3 bei 7 Patientinnen (Mittelwerte).- Syst. und diast. Blutdruck (▲—▲), arterieller Mitteldruck (■—■), Herzfrequenz (●----●).

druck gewonnen, daß die höhere Anfangsdosierung zu günstigeren Resultaten führt, jedoch erscheint die Zahl der Patienten zu einer definitiven Aussage als nicht ausreichend.

f) Nebenwirkungen

Einige unserer Patienten klagten über Schwindel. Es waren dies zum Teil Fälle, in denen stärkere hypotone Regulationsstörungen bestanden, zum Teil aber auch solche ohne deutliche Beeinflussung der Blutdruckwerte. Auch Kopfschmerzen wurden angegeben. In einem Fall mußte das Präparat nach einer sehr rasch einsetzenden Blutdrucksenkung um 55 mm Hg abgesetzt werden. - Orientierende Untersuchungen der Elektrolyte Na und K i. S. ergaben unter der Therapie mit Ro4-1038/3 stets im Bereich der Norm liegende Werte. Die Bestimmungen von Blutzucker, Cholesterin i. S. und Corticoiden im Sammelharn zeigten ebenfalls keine pathologischen Veränderungen.

Eine Leberschädigung konnte klinisch nicht beobachtet werden. Auch Sehstörungen wurden nicht angegeben.

Bei einer 73-jährigen Patientin, deren Fall nicht mit ausgewertet wurde und die sich bereits seit drei Monaten wegen pektanginöser Beschwerden, einer seit 15 Jahren bekannten Hypertonie, arteriellen Durchblutungsstörungen im linken Bein und eines seit drei Jahren festgestellten Diabetes in klinischer Behandlung befand, trat nach einer Behandlungszeit von 6 Tagen (Ro4-1038/3 50 mg/die) ein Herzinfarkt auf, der zum Abbruch der Therapie zwang. Blutdruck vor Therapiebeginn bei 200/80. Blutdruck am 6. Tage 180/80 mm Hg. Aus der Anamnese war ein vor vier Jahren durchgemachter Infarkt nachweisbar.

g) Zusammenfassend läßt sich sagen, daß das Präparat Ro4-1038/3 eine antihypertensive Wirkung auf den systolischen Druck in 12 und auf den diastolischen Druck in 7 unserer 16 Fälle innerhalb der ersten drei Wochen ausübte. 4 Fälle wurden überhaupt nicht beeinflusst.

Orthostatische Dysregulation war in insgesamt 6 von 11 untersuchten Fällen nachweisbar - zweimal zeigte sie beträchtliches Ausmaß -. Bei zwei der 6 Patientinnen, deren Blutdruck in den Normal-Bereich absank, waren orthostatische Störungen nachweisbar. Die Frequenz wurde nicht eindeutig beeinflusst. Die Verträglichkeit der Droge in Dosen zwischen 5 - 50 mg/die war gut, die Zahl der Nebenwirkungen gering.

2) Anwendung bei Normotonikern

A) Ro4-1038/3 (8 Versuchs-Personen)

a) Die vor und während der Einnahme des Präparates fortlaufend durchgeführten Messungen von Blutdruck und Herzfrequenz ergaben folgendes Bild: Der Blutdruck nach 10 min. Liegen wurde nicht nennenswert beeinflusst. Hingegen sank bei allen Versuchspersonen nach Ablauf der ersten und während der zweiten Woche bei konstanter Dosierung von 50 mg/die der Blutdruck im Stehen deutlich stärker ab. Abb. 5 zeigt den Verlauf bei einem Einzelfall. - Die Ruhefrequenz sank in 6 Fällen um 12 - 20 Schläge/min., und zwar am stärksten nach Ablauf der ersten Woche. Die Werte im Stehen stiegen dem Blutdruckabfall entsprechend etwas an.

b) Schellong-Tests

Tab. 3 zeigt die Mittelwerte der während der verschiedenen Phasen der Steh- und Belastungsversuche gemessenen Größen im Ablauf der dreiwöchigen Untersuchungsperiode. Auch hier zeigt sich keine wesentliche Änderung des Ruheblutdruckes und der Amplitude. Die Ruhefrequenz hingegen ist eindeutig erniedrigt, und zwar am stärksten nach Ablauf der ersten Woche. Die im Stehen gemessenen systolischen Blutdruckwerte liegen in der ersten, zweiten und dritten Woche unter den Kontrollwerten, der

arterielle Mitteldruck ist in der zweiten Woche um maximal 15 mm Hg niedriger. Die Blutdruckamplitude wird gleichfalls vermindert. Während die Herzfrequenz in der ersten Woche auch im Stehen deutlich unter den Kontrollwerten liegt, steigt sie in der zweiten und dritten Woche etwas an. - Die Verhältnisse innerhalb der folgenden zweiten Ruhephase entsprechen vollständig denen innerhalb der ersten. - Nach Belastung mit 20 Kniebeugen liegen die Werte für den systolischen Druck, den arteriellen Mitteldruck und Amplitude - vor allem nach Ablauf der zweiten Woche - erheblich unter den Kontrollwerten, die Herzfrequenz leicht darüber. Abb. 6 zeigt die Steh- und Belastungsversuche der Versuchspersonen (Mittelwerte) vor und nach Ablauf der zweiten Behandlungswoche in einer graphischen Darstellung. -

Beim Vergleich der im Stehversuch gefundenen Werte mit denen der Belastungsprüfungen ergibt sich folgendes Bild (s. a. Tab. 4): Im Stehversuch findet sich deutliche orthostatische Dysregulation mit zunehmendem Absinken des systolischen Blutdruckes, Amplitudenverkleinerung sowie erheblich stärker ausgeprägtem Anstieg der Herzfrequenz. Nach Belastung nimmt der Anstieg des systolischen Blutdruckes unter der Präparatwirkung ab und wird in der zweiten Woche sogar negativ; der diastolische Druck sinkt stärker ab, der Mitteldruck wird vermindert. Desgleichen kommt es zu ausgeprägter Amplitudenverkleinerung. Wie auch im Stehen ist der Anstieg der Herzfrequenz nach Belastung stärker als im Kontrollversuch. -

Wie aus Tab. 3 hervorgeht, hält die Nachwirkung des Präparates 8 Tage nach Beendigung der Medikation noch an: die beschriebenen Veränderungen finden sich - wenn auch z. T. schwächer ausgeprägt - noch vor.

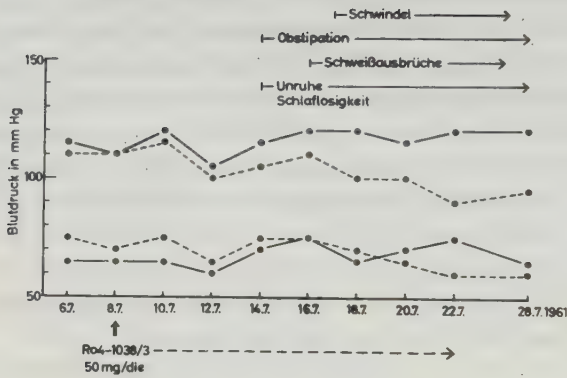


Abb. 5 Fall M.G., 24 J. - Blutdruckverhalten im Liegen (●—●) und Stehen (●----●) bei einer normotensiven Versuchsperson unter Behandlung mit Ro4-1038/3 (50 mg/die).

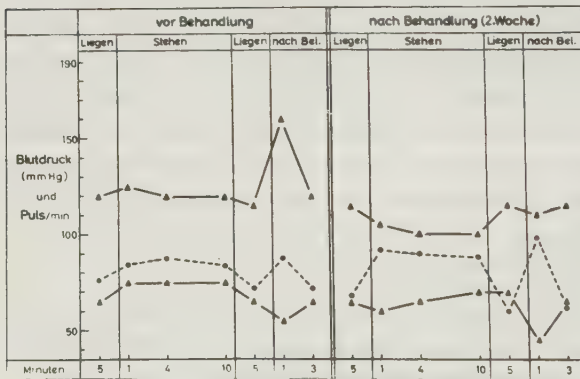


Abb. 6 Schellong-Test vor und nach Behandlung mit Ro4-1038/3 bei 8 Normotonikern.- Mittelwerte für Blutdruck (▲—▲) und Herzfrequenz (●----●).

c) Prüfung der exogenen Catecholaminsensibilität

1. Infusionen mit Adrenalin: Im Kontrollversuch trat während der ersten beiden Belastungsphasen (0,1 bzw. 0,2 gamma/kg/min. während je 10 min.) mäßiger systolischer Druckanstieg sowie etwas stärker ausgeprägte diastolische Druckerniedrigung ein; entsprechend sank auch der arterielle Mitteldruck leicht ab. Während der zweiten Belastung mit 0,2 gamma/kg/min. war die diastolische Drucksenkung nicht sehr erheblich, so daß eine leichte Erhöhung des arteriellen Mitteldruckes daraus resultierte. - Innerhalb der ersten beiden Belastungsphasen stieg die Herzfrequenz in den einzelnen Versuchen um durchschnittlich 6 - 28 Schläge/min. an, während bei der zweiten Belastung mit 0,2 gamma/kg/min. kaum eine Änderung gegenüber der zwischengeschalteten NaCl-Infusion zu verzeichnen war.

Unter dem Einfluß von Ro4-1038/3 fand sich im Verlauf der beiden Wochen eine zunehmende Steigerung der Catecholaminsensibilität, welche sich in stärkerem systolischem Druckanstieg, vermindertem diastolischem Abfall und entsprechend verstärkter Anhebung des arteriellen Mitteldruckes - vor allem bei den Belastungen mit 0,2 gamma/kg/min. - ausdrückte. Die Herzfrequenz erfuhr keine einheitlichen Änderungen. Abb. 7 und 8 zeigen die graphischen Darstellungen zweier Einzelfälle (s. a. Tab. 5 und 6).

Subjektive Beschwerden bei den Infusionen traten weder vor noch während der Einnahme des Präparates auf.

2. Infusionen mit Nor-Adrenalin: Im Kontrollversuch kam es während aller Belastungsphasen zum Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdruckes wie auch des Mitteldruckes; die Veränderungen waren während der ersten Belastung mit 0,2 gamma/kg/min. am stärk-

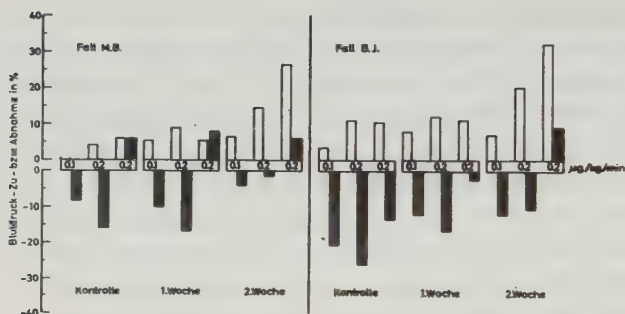


Abb. 7 Verhalten des systolischen (□) und diastolischen (■) Blutdruckes unter Adrenalin-Infusion bei 2 Normotonikern vor und während Behandlung mit Ro4-1038/3 (50 mg/die).

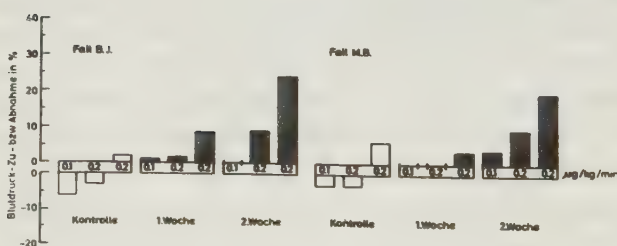


Abb. 8 Verhalten des arteriellen Mitteldruckes unter Adrenalin-Infusion bei 2 Normotonikern vor und während Behandlung mit Ro4-1038/3 (50 mg/die).

sten ausgeprägt. - Die Herzfrequenz sank während der Belastungen um 10 - 18 Schläge/min.

Unter Ro4-1038/3 war der systolische und diastolische Druckanstieg, wie auch die Erhöhung des arteriellen Mitteldruckes gegenüber dem Kontrollversuch um das zwei- bis dreifache verstärkt. Eine Beeinflussung der Herzfrequenz gegenüber den Kontrollwerten fand nicht statt. In Abb. 9 und 10 sind zwei Einzelfälle dargestellt (s. a. Tab. 5 und 6, Fälle 3 und 4).

d) Belastungen am Fahrradergometer

Alle untersuchten Probanden können auf Grund der weiter oben angeführten Kriterien als voll ausbelastet angesehen werden. Im Kontrollversuch fand sich bei stufenweiser ansteigender Belastung ein vorwiegend systolischer Blutdruckanstieg bei gleichbleibendem oder gering abfallendem diastolischem Druck. Der arterielle Mitteldruck stieg um 35 - 50 mm Hg an, die Herzfrequenz erreichte bei Maximalbelastung Werte um 160/min.-

Beim Vergleich der Ruhewerte nach Applikation von Ro4-1038/3 mit den Kontrollwerten zeigt sich für Blutdruck und Mitteldruck keine wesentliche Differenz; die Frequenz lag in 6 Fällen wesentlich niedriger, in zwei Fällen war sie unverändert.

Bei der nun folgenden Belastung unter Präparateinfluß wurde die Maximal-Belastungsstufe des Kontrollversuches von keiner der Versuchspersonen wieder erreicht: wegen heftiger, schneidender Schmerzen in beiden Beinen (Claudicatio) und starker Erschöpfung mußten die Versuche vorzeitig abgebrochen werden. Zu diesem Zeitpunkt lag der systolische Blutdruck um 15 - 30 mm Hg unter den Kontrollwerten, der diastolische Druck war um 10 - 30 mm Hg abgesunken, der arterielle Mitteldruck fand sich um 20 - 25 mm Hg niedriger als im Kontrollversuch.

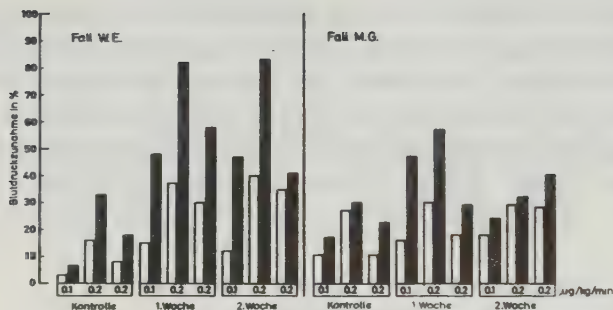


Abb. 9 Verhalten des systolischen (□) und diastolischen (▨) Blutdruckes unter Infusion von L-Noradrenalin bei 2 Normotonikern vor und während Behandlung mit Ro4-1038/3 (50 mg/die).

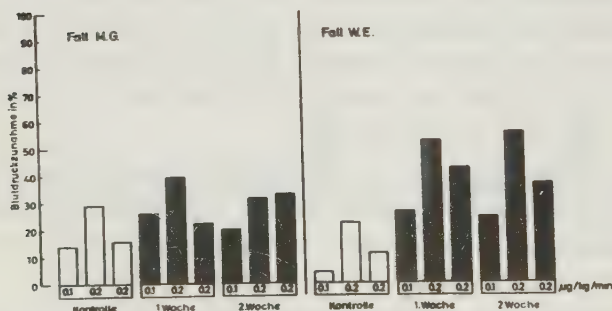


Abb. 10 Verhalten des arteriellen Mitteldruckes unter Infusion von L-Noradrenalin bei 2 Normotonikern vor und während Behandlung mit Ro4-1038/3 (50 mg/die).

Hingegen betrug die Herzfrequenz jetzt 156 - 180/min. im Vergleich zu Werten von 128 - 140/min. bei entsprechender Belastung vor Applikation der Droge (s. a. Tab. 7).

Betrachtet man die Zuwachsrate für den Blutdruck (%) und die Herzfrequenz (Schläge/min.) bei stufenweiser ansteigender Belastung, so ergeben sich sowohl beim Vergleich der einzelnen Werte untereinander als auch der maximal erreichten Belastungsstufen miteinander unter der Präparatwirkung im Durchschnitt wesentlich schwächere Anstiege des systolischen Blutdruckes und des arteriellen Mitteldruckes (letzterer ist um 3 - 7-fach geringer), der diastolische Druck nimmt stärker ab. Die Herzfrequenz hingegen steigt auf der zweiten Belastungsstufe unter Ro4-1038/3 erheblich stärker an als im Kontrollversuch. - In Abb. 11 ist ein Einzelfall wiedergegeben.

Zusammenfassend kam es also nach Applikation des Monoaminoxidase-Hemmstoffes bei Arbeitsbelastung am Fahrradergometer zu wesentlich schwächerem Blutdruckanstieg bei verstärkter Zunahme der Herzfrequenz. Die im Kontrollversuch erzielte Maximal-Belastungsstufe konnte unter Einwirkung der Droge nicht erreicht werden.

Nach dem Abbruch des zweiten Belastungsversuches (s. o.) trat bei allen Probanden starker Blutdruckabfall im Stehen ein (Werte um 90/60 bzw. 70/50 mm Hg); subjektiv bestand starkes Schwindelgefühl, das bis zu einer Stunde anhielt.

e) Nebenwirkungen bei 14-tägiger Applikation von Ro4-1038/3

Bei allen Probanden stellte sich im Verlauf der ersten Woche nach Einnahme des Präparates starkes Müdigkeits- und Erschöpfungsgefühl ein, das tags- wie auch nachts über anhielt; dieser Zustand war kombiniert mit einer schweren Einschlafstörung und dem quälenden Gefühl andauernder innerer Unruhe. Spontane Muskelzuckungen

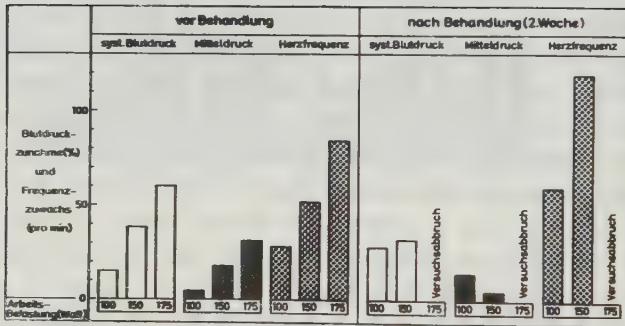


Abb. 11 Fall W.E., 24 J. - Verhalten des syst. Blutdruckes, des arteriellen Mitteldruckes und der Herzfrequenz bei steigender Belastung am Fahrrad-Ergometer vor und nach Behandlung mit Ro4-1038/3 (50 mg/die).

wurden in fünf Fällen bemerkt. Herzklopfen, Kurzatmigkeit und reduziertes Leistungsvermögen bei körperlichen Belastungen gaben alle Versuchspersonen an. Desgleichen klagten alle über Schwindel - vor allem im Stehen. Zweimal bestand mäßige Obstipation. In einem Falle wurde über Sehstörungen geklagt, die sich in reduziertem Fixiervermögen, Flimmern vor den Augen und leichtem Druck auf beiden Bulbi äußerten.

f) Belastung am Fahrrad-Ergometer nach intravenöser Applikation von 20 mg Ro4-1038/3

Tab. 9 zeigt den Einfluß einer i. v.-Injektion von 20 mg Ro4-1038/3 auf Ruhe- und Stehblutdruck sowie die Herzfrequenz während der ersten Viertelstunde p. i. Es ist ersichtlich, daß eine nennenswerte Beeinflussung der Druckwerte nicht stattfand, während die Ruhefrequenz um durchschnittlich 11/min. von 66/min. auf 55/min. absank. - Während der anschließend durchgeführten Belastung am Fahrrad-Ergometer wurden mit einer Ausnahme die im Kontrollversuch erreichten Maximal-Belastungsstufen von allen Versuchspersonen wieder erreicht.

Weder für systolischen und diastolischen Blutdruck, arteriellen Mitteldruck, Herzfrequenz, maximale O_2 -Aufnahme, Atem-Minuten-Volumen, Atemäquivalent und O_2 -Puls, noch für die relativen Veränderungen der vier erstgenannten Größen fanden sich unter Ro4-1038/3 auffällige Abweichungen von den Kontrollwerten (Tab. 10). Ebenso bestand keine nennenswerte Differenz zwischen den 5 min. nach Versuchsende gemessenen Werten für Blutdruck und Frequenz; insbesondere trat eine orthostatische Hypotonie nicht auf.

Beschwerden oder sonstige subjektive Erscheinungen wurden von keinem der Probanden angegeben.

B) Marsilid^R (Iproniazid):

Beim Vergleich der Blutdruck- und Frequenzwerte vor und 20 min. nach intravenöser Injektion von 50 mg Marsilid^R zeigten sich keine Differenzen: Blutdruck und Puls waren unverändert.

Tab. 11 zeigt die Veränderungen der Blutdruckwerte, der Herzfrequenz, der maximalen Sauerstoff-Aufnahme, des Atem-Minuten-Volumens, des Atemäquivalentes und des Sauerstoff-Pulses sowie die relativen Veränderungen von Blutdruck und Frequenz für Ruhephase und Maximalbelastung im Kontrollversuch und nach Injektion von Marsilid^R 20 min. vorher. Blutdruck und Herzfrequenz erfuhren keine augenfälligen Veränderungen, desgleichen waren das maximale Atem-Minuten-Volumen und das Atemäquivalent praktisch unverändert. Die maximale Sauerstoff-Aufnahme lag unter Marsilid^R um durchschnittlich 80 ml höher, der maximale Sauerstoff-Puls stieg von 12,39 um 0,95 auf 13,34 leicht an. - Subjektive Beschwerden bestanden bei keiner der Versuchspersonen.

C) Diskussion:

Verschiedene Präparate aus der Klasse der Monoamin-Oxydasehemmer - wie z. B. Marsilid^R, Catron^R u. a. - wurden bereits erfolgreich bei der Hypertoniebehandlung eingesetzt (ASSALI und DASGUPTA, 13; CESARMAN, 75; DOLIVO, 98; GILLESPIE jr., TERRY und SJOERDSMA, 150; 151; HARNES, 179; MARONDE et al., 286; NUSSBAUM, 320; ORVIS, TAMAGNA und THOMAS, 322; SJOERDSMA, GILLESPIE und UDENFRIEND, 390; SCHARFF und STÖGER, 402; STAUB, 431). Unsere eigenen klinischen Erfahrungen beziehen sich auf ein neues Präparat dieser Art (Ro4-1038/3), welches wir in einer "short-time-study" bei 16 Hypertonie-Patienten erprobten. Von anderer Seite ist bereits in mehreren Veröffentlichungen über die klinische Anwendung von Ro4-1038/3 berichtet worden (HOLLANDER, CHOBANIAN und WILKINS, 202; MAXWELL, BERNSTEIN, ROTH und KLEEMAN, 291; MAXWELL, ROTH, PEARCE und KLEEMAN, 292; STAUB, 431; ZICKGRAF, 478). Wir konnten bei gut 2/3 unserer Patienten einen eindeutigen antihypertensiven Effekt auf den Ruheblutdruck nachweisen; bei Einbeziehung der im Stehen gemessenen Werte ergibt sich eine hypotensive Wirksamkeit des Präparates bei 14 unserer 16 Patienten, d. h. in 87,5 % der Fälle. ZICKGRAF (478) sah in seiner Untersuchungsserie bei ausreichender Dosierung keinen Versager. Von anderen Monoamin-Oxydasehemmern werden Blutdrucksenkungen in 50 - 77 % berichtet (ASSALI und DASGUPTA, 13; NUSSBAUM, 320; SCHARFF und STÖGER, 402). Ro4-1038/3 scheint also den bisher klinisch erprobten Präparaten aus der gleichen Stoffklasse an Blutdruckwirksamkeit zumindest ebenbürtig zu sein. Dies ergibt sich auch aus dem Vergleich mit anderen Veröffentlichungen. Eine völlige Normalisierung der erhöhten Blutdruckwerte konnte bei 6 Patienten erzielt werden, d. h. in 37,5 %. Senkung des systolischen Blutdruckes fand sich in unseren Untersuchungen häufiger als eine diastolische Druckerniedrigung; auch war die erstere generell in ihrem Ausmaß stärker. Immerhin traten jedoch in rund der Hälfte

aller Fälle diastolische Blutdrucksenkungen ein, wenn-
gleich nicht immer normales Niveau erreicht wurde. -
Wie wesentlich es jedoch sein kann, überhaupt eine Er-
niedrigung hypertoner Blutdruckwerte zu erzielen, hat
erst kürzlich ZICKGRAF (478) in einer Arbeit demon-
striert: auch bei nicht völlig normalisiertem Blutdruck-
niveau kann die verloren gegangene Arbeitsfähigkeit der
Patienten unter Umständen wieder erreicht werden.

Beim Vergleich der mittleren absoluten Ruhe-Blutdruck-
werte zeigt sich in unserer Serie im Verlauf einer 14-
tägigen Behandlung eine Senkung von 205/101 mmHg auf 175/88
mmHg. Das entspricht recht gut dem von MAXWELL et al.
(291; 292) veröffentlichten Zahlenmaterial: vor Behand-
lung 190/105 bzw. 193/105 mm Hg; nach Applikation von
Ro4-1038/3 Senkung auf 174/98 bzw. 162/93 mm Hg. Die bei
unserem Patientengut erzielte Abnahme des arteriellen
Mitteldruckes um rund 7,5 % in der ersten und um 13 -
14 % in der zweiten Behandlungswoche entspricht eben-
falls im wesentlichen den Ergebnissen von MAXWELL und
Mitarbeitern (291). Diese Autoren beobachteten bei Zu-
gabe von Chlorothiazid eine verstärkte Blutdruckwirksam-
keit von Ro4-1038/3, die sich in Senkungen des arteriell-
en Mitteldruckes um 21 - 31 % ausdrückte; Zunahme des
antihypertensiven Effektes bei gleichzeitiger Applika-
tion von Diureticis wird auch bei Anwendung anderer Mo-
noamin-Oxydasehemmer beobachtet (BREST und MOYER, 57;
GILLESPIE jr., TERRY und SJOERDSMA, 150; ORVIS, TAMAGNA
und THOMAS, 322) - wie denn überhaupt die Kombination
von Saluretika mit den modernen Antihypertensiva sich
in vielen Fällen als sehr günstig erweist und unter an-
derem zu Dosiseinsparungen verhilft (BAUGH, 27; BETZIEN
und STEINORTH, 43; BLAQUIER und HOOBLE, 49; BUCHER, 63;
FEINDT, 119; FELLINGER, GRABNER und KRYGICZ, 120; HANTSCH-
MANN, 178; MOESCHLIN, 310; RONNOV-JESSEN, 370; SARRE,
379; SCHNIDER, 413; TRUNINGER und SIEGENTHALER, 446).
Interessanterweise scheint Zugabe von Chlorothiazid zu
Ro4-1038/3 die hypotensive Wirkung auf den Ruhe-Blut-

druck relativ stärker zu potenzieren als diejenige auf den Blutdruck bei aufrechter Körperhaltung (MAXWELL, BERNSTEIN, ROTH und KLEEMAN, 291). Wie schon erwähnt, konnten wir aufgrund der klinischen Gegebenheiten nur bei ca. 2/3 unserer Kranken Druckwerte im Stehen bestimmen, da ein Teil der Patienten wegen anderer Erkrankungen strenge Bettruhe einhalten mußte. Nur bei der Hälfte der kontrollierten Fälle fand sich eine Blutdruckbeeinflussung in aufrechter Körperhaltung, die einer orthostatischen Dysregulation entspricht: entweder primäre und ausschließliche Beeinflussung der Stehwerte oder stärkeres Absinken des Stehblutdruckes im Vergleich zu den Ruhewerten. Jedoch waren die Veränderungen nur in 2 Fällen so stark ausgeprägt (systolischer Blutdruck unter 100 mm Hg), daß subjektiv unangenehme Erscheinungen auftraten und objektiv Kollapsgefahr mit den bei Hypertonie-Patienten möglichen gefährvollen Folgeerscheinungen bestand. Die Auswertung der bei 7 Patienten regelmäßig durchgeführten Schellong-Tests zeigt ebenfalls insgesamt eine im Stehen nur mäßig verstärkte Blutdruckerniedrigung gegenüber den Kontrollen in Ruhe. Diese Ergebnisse bestätigen die Ansicht der anderen Voruntersucher, daß der orthostatische Effekt von Ro4-1038/3 per se nicht übermäßig stark und - im Vergleich mit anderen Monoamin-Oxydasehemmern (ASSALI und DASGUPTA, 13; CESARMAN, 75; DOLIVO, 98; HARNES, 179; MARONDE et al., 286; SJOERDSMA und Mitarb., 390) - sehr viel geringer ausgeprägt ist (HOLLANDER, CHOBANIAN und WILKINS, 202; STAUB, 431; ZICKGRAF, 478). Immerhin scheint es jedoch dringend geboten - wie auch bei anderen Antihypertensiva mit orthostatischer Wirkung (Ganglienblocker, Guanethidin) - vor und während der klinischen Anwendung regelmäßige und nach Möglichkeit mehrfache, tägliche Blutdruckkontrollen im Liegen und Stehen vorzunehmen und die Patienten auf die subjektiven Erscheinungen bei drohendem Kollaps vorsorglich hinzuweisen. Bei Bettruhe kommt es nach unseren eigenen Erfahrungen und auch nach Ansicht anderer Untersucher (ZBINDEN und MOESCHLIN, 469; ZICKGRAF, 478) meist rasch zur Normalisierung der Kreislaufverhältnisse. Mäßige orthostatische Dysregu-

lationen können jedoch in Kauf genommen werden, wie überhaupt bei den schweren Hypertonieformen zu Beginn der Therapie auftretende Unverträglichkeitserscheinungen und subjektive Beschwerden nicht zum Abbruch der Behandlung führen sollen (ARNOLD, 5; SCHNIDER, 413). Im übrigen konnte für ein anderes Hypotensivum - Alpha-methyl-Dopa - gezeigt werden, daß bei konsequent und über lange Zeit fortgeführter differenzierter Therapie anfänglich auftretende orthostatische Dysregulationen durchaus rückbildungsfähig sind (HOLTMEIER, HEILMEYER und MAY, 206).

In Übereinstimmung mit anderen Veröffentlichungen (ASSALI und DASGUPTA, 13; GILLESPIE jr., TERRY und SJOERDSMA, 150; ORVIS, TAMAGNA und THOMAS, 322) fanden wir keine auffälligen Veränderungen der Pulsfrequenz. Eine Ausnahme bilden die beiden Fälle mit starker Drucksenkung im Stehen, bei denen die Herzfrequenz in aufrechter Körperhaltung stärker anstieg. Dies ist auch von ORVIS, TAMAGNA und THOMAS (322) bei Fällen von exzessiver Hypotonie unter Behandlung mit Catron^R beschrieben worden. Im übrigen gilt es jedoch zu bedenken, daß in fast allen unseren Fällen gleichzeitig ein Digitalispräparat verordnet war wodurch das wahre Bild verschleiert sein könnte; SCHAUB (403) hat bei Anwendung von Tersavid^R das Auftreten von Bradykardie gesehen.

Wie auch bei anderen Präparaten aus der Reihe der Monoamin-Oxydasehemmstoffe (ASSALI und DASGUPTA, 13; CESARMAN, 75; GILLESPIE jr., 148; GILLESPIE, TERRY und SJOERDSMA, 150; 151; ORVIS, TAMAGNA und THOMAS, 322; SCHARFF und STÖGER, 402; SCHAUB, 403) setzt die Wirkung von Ro4-1038/3 bei oraler Applikation mit Latenz ein. Wir sahen eine deutliche Blutdruckbeeinflussung im Durchschnitt nach einwöchiger Behandlung; dies deckt sich im wesentlichen mit den Beobachtungen von MAXWELL und Mitarb. (291; 292) sowie ZICKGRAF (478), die einen eindeutigen hypotensiven Effekt nach Ablauf von 3-10 Tagen fanden. Das Präparat unterscheidet sich darin nicht von anderen Inhibitoren der Monoamin-Oxy-

dase. - Ebenso konnten wir eine Nachwirkung des Medikamentes in den Fällen beobachten, die nach Beendigung der Medikation noch in der Klinik verblieben. Genauere Aussagen sind aufgrund des geringen Zahlenmaterials nicht möglich. Von MAXWELL et al. (291) wird eine Nachwirkungszeit bis zu drei Wochen angegeben. Auch das würde den Mitteilungen über verwandte Präparate entsprechen. - Die Blutdrucksenkung erfolgte bei unseren Patienten generell progressiv und schonend - nach vierzehntägiger Behandlung ließ sich eine weitere Steigerung des hypotensiven Effektes über das bis dahin erreichte Maximum nicht erzielen. In den Untersuchungen von MAXWELL und Mitarb. (291) wurde ebenfalls nach 2 - 3 Wochen ein Blutdruckplateau nach vorherigem progressivem Druckabfall erreicht.

In einem unserer Fälle, der weiter oben näher geschildert ist, setzte jedoch erst nach vierzehntägiger Therapie ein rascher und brüsker Blutdruckabfall von solchem Ausmaß (auch im Liegen) ein, daß das Präparat nach wenigen Tagen abgesetzt werden mußte. Es ist hier der Ort, nochmals auf die Notwendigkeit einer sorgfältigen und lange Zeit hindurch ausgeführten Blutdruckkontrolle hinzuweisen, die bei Präparaten mit progressiv-kumulativer Wirkung und verzögertem Wirkungsbeginn unerläßlich ist. Auch für andere Monoamin-Oxydasehemmer sind dramatische - vorwiegend orthostatische - Druckabfälle mit Kollaps beschrieben; der Wirkungseintritt ist nicht exakt im voraus zu bestimmen (bei Iproniazid in der Angina-pectoris-Therapie bis zum 35. Behandlungstag!) (CESARMAN, 75; 76a; SCHAUB, 403; ZBINDEN und MOESCHLIN, 469). Auf die Gefahren brüsker Drucksenkungen - insbesondere bei fortgeschrittener Arteriosklerose (BOCK, 51; 52; JOLLY, 229; MOESCHLIN, 310) - die das Entstehen von Apoplexien und Herzinfarkten begünstigen können (BERNSMEIER und GOTTSTEIN, 39; GERBAUX und LENEGRÉ, 140; JAQUEROD und SPÜHLER, 228; SHOSHKES et al., 385; ZÜLCH, 477) wird verschiedentlich hingewiesen. SCHARFF und STÖGER (402) erlebten einen cerebralen Insult unter Therapie mit Mersilid^R. CESARMAN (75) sah bei der Behandlung von 119 An-

gina-pectoris-Kranken mit Iproniazid mehrfach starke ortho-statische Drucksenkungen und siebenmal das Auftreten von Herzinfarkten, wovon drei ohne jede Symptomatik ("silent") verliefen. Auch wir erlebten unter der Therapie mit Ro4-1038/3 einen Herzinfarkt (s. o.), welcher in seiner Symptomatik nicht sehr typisch war; hervorgehoben werden muß jedoch, daß der Blutdruck bis zum Eintritt dieses Ereignisses unverändert hoch war (180/80 mm Hg) und erst danach etwas absank. Der Fall ähnelt darin dem von GILLESPIE, TERRY und SJOERDSMA (150) beschriebenen: bei einer 39-jährigen Patientin trat dort unter Therapie mit Catron^R bei unverändert hohen Blutdruckwerten am 21. Tag der Medikation (180/110 mm Hg) der Exitus letalis infolge eines Herzinfarktes ein. Dort wie hier war aus der Anamnese ein bereits früher überstandener Infarkt nachweisbar. Ein sicherer Zusammenhang zwischen der Applikation der Medikamente (Catron^R bzw. Ro4-1038/3) und Infarktereignis läßt sich weder im einen noch im anderen Falle nachweisen. Es stellt sich jedoch die Frage, ob man in Konsequenz der geschilderten Sachverhalte vorerst bei der Indikationsstellung zur Therapie mit Monoamin-Oxydasehemmern zurückhaltend sein sollte, wenn frühere Herzinfarkte anamnestisch bekannt sind.

Die Dosierung des Präparates lag mit 50 bzw. 30 mg/die zu Beginn über den von anderen Untersuchern angegebenen; sie konnte in den Fällen, die auf die Therapie ansprachen, bei ausreichender Blutdrucksenkung z. T. bis auf 5 mg/die erniedrigt werden. ZICKGRAF (478) nennt 20 - 40 mg/die als Anfangsdosis, 5 - 15 mg/die als Erhaltungsdosis. MAXWELL et al. (291; 292) gaben Mengen von 5 mg jeden 2. Tag bis 20 mg/die (mittlere Tagesdosis 10 - 11,2 mg). Da die Ergebnisse unserer Arbeit mit denen der letztgenannten Autoren weitgehend übereinstimmen, dürfte unsere Initialdosierung wahrscheinlich insgesamt zu hoch gelegen haben. Andererseits haben wir vielleicht in diesem oder jenem Falle zu niedrig dosiert. ZICKGRAF (478) ist der Ansicht, daß unter Umständen "bei individueller und wesentlich höherer

Dosierung" der Antihypertensiva manche therapieresistente Fälle noch günstig beeinflußt werden können. Bei einem Präparat wie dem hier verwandten birgt natürlich die Anwendung hoher Dosen immer die Gefahr der Kumulation mit ihren eventuell unerwünschten und unangenehmen Folgeerscheinungen in sich. Wir glauben jedoch auch aus folgenden Gründen, im Einzelfalle unter sorgfältiger Kontrolle über 50 mg/die hinausgehende Tagesdosen von Ro4-1038/3 vertreten zu können: obwohl wir - im Vergleich zu den oben genannten Untersuchungen - größere Präparatmengen applizierten, traten Nebenerscheinungen bei unseren Patienten nur in sehr geringem Ausmaß ein; die Magenverträglichkeit war gut, Zeichen einer Leberschädigung sahen wir nicht. Die geringe Zahl der Nebenwirkungen und ihre nur schwache Ausprägung wird auch von den anderen Autoren, die sich mit dem Präparat beschäftigten, hervorgehoben. Ro4-1038/3 schneidet hierbei im Vergleich mit bisher klinisch verwendeten Monoamin-Oxydaseinhibitoren sehr günstig ab (HOLLANDER, CHOBANIAN und WILKINS, 202; MAXWELL, BERNSTEIN, ROTH und KLEEMAN, 291; MAXWELL, ROTH, PEARCE und KLEEMAN, 292; STAUB, 431; ZICKGRAF, 478).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß wir bei Anwendung des Monoamin-Oxydase-Hemmstoffes Ro4-1038/3 an 16 Hypertonikern einen eindeutigen antihypertensiven Effekt nachweisen konnten. Im Gegensatz zu bisher verwandten Präparaten dieser Art wurde auch der Ruheblutdruck günstig beeinflußt - der systolische stärker als der diastolische. Von Ausnahmen abgesehen traten orthostatische Kreislaufregulationsstörungen nur in geringem Maße auf, desgleichen subjektive Beschwerden oder andere Nebenerscheinungen. Leberschädigungen sahen wir nicht - in der bisher verfügbaren Literatur werden sie für dieses Präparat auch nicht beschrieben.

Obwohl Ro4-1038/3 sicherlich einen weiteren Fortschritt auf dem Gebiete der Entwicklung neuer Antihypertensiva darstellt, muß vor einer kritiklosen und unkontrollier-

baren Anwendung gewarnt werden. Bis zum Vorliegen weiterer und größerer Erfahrungen sollte ein Behandlungsversuch mit Ro4-1038/3 oder ähnlichen Stoffen im wesentlichen nur in den Fällen unternommen werden, in denen eine Resistenz gegenüber der herkömmlichen antihypertensiven Therapie besteht. Die anfängliche Behandlung und Einstellung auf ein solches Präparat sollte in einer Klinik unter stationärer, sorgfältiger Blutdruckkontrolle erfolgen, da es bei der progressiv-kumulativen Wirkung mit nicht sicher vorhersagbarem Wirkungseintritt zu plötzlichen und brüsken Blutdruckstürzen und ihren möglichen deletären Folgen kommen kann. Während einer anschließend ambulant weitergeführten Therapie sind regelmäßige Blutdruckkontrollen im Liegen und Stehen angezeigt. Auf die Problematik der Selbstmessung bei solchen Patienten soll hier nicht näher eingegangen werden. BOCK (52) schätzt die Gefahren einer möglichen "Neurotisierung" gering ein. Sicherlich bietet die Blutdruckmessung durch den Kranken bei geeigneter psychischer und intellektueller Struktur und entsprechender Führung von Seiten des Arztes wesentliche Vorteile, wenn eine Therapie mit derartigen Medikamenten durchgeführt wird.

Im Gegensatz zu den von uns behandelten Hypertonikern erhielten die normotensiven Versuchspersonen das Präparat Ro4-1038/3 über 14 Tage in einer konstanten Dosierung von 50 mg/die oral. Wie schon weiter oben ausgeführt, liegt diese Dosis im Vergleich zu den anderweitig therapeutisch verwendeten ziemlich hoch. - Wir fanden bei keinem unserer Probanden eine nennenswerte Beeinflussung des Ruheblutdruckes. Hingegen kam es nach einer Latenzzeit von durchschnittlich einer Woche regelmäßig zu einer Druckerniedrigung im Stehen, die sich zum Teil auch in subjektiven Beschwerden - wie Schwindel - kundtat. Das Auftreten einer deutli-

chen orthostatistischen Regulationsstörung konnten wir auch bei Auswertung der in regelmäßigen Abständen durchgeführten Stehversuche verifizieren. - Vergleichende Untersuchungen über die Anwendung von Ro4-1038/3 bei Normotonikern fanden wir bei Durchsicht der bisher erschienenen Literatur nicht. Für andere Monoamin-Oxydasehemmer sind Senkungen des normalen Blutdruckes bei aufrechter Körperhaltung jedoch beschrieben: CESARMAN (76 a) sah bei Behandlung der Angina pectoris mit Marsilid^R (150 mg/die) mehrfach orthostatische Effekte bei normotensiven Patienten und betont sogar, daß bei diesen eine hypotone Wirkung im Vergleich zu Hypertonikern öfters zu verzeichnen war (CESARMAN, 75). Teilweise wurde das Einnehmen von aufrechter Körperhaltung unmöglich (CESARMAN, 76 b). Ähnliche Zwischenfälle unter Therapie mit Monoamin-Oxydasehemmern sind bei O'CONNOR und Mitarb. (79) sowie bei SCHLAKE (409) erwähnt. Der letztgenannte Autor fand unter seinen Patienten am häufigsten eine Blutdruckbeeinflussung, wenn vorher eine hypotone Kreislaufsituation bestanden hatte; ein Fall mit Blutdruckabfall von 140/95 auf 65/40 mm Hg ist beschrieben. SCHWEIZER und v. PLANTA (429) sahen unter Therapie mit Marsilid^R (100-150 mg/die) bei einem Viertel ihrer normotensiven Patienten eine Blutdrucksenkung um mindestens 20 mm Hg; bei den Hypertonikern trat sie häufiger auf (ca. 75 % der Fälle).

Im Gegensatz zu unseren Beobachtungen bei den Hypertonikern konnten wir bei der normotensiven Gruppe in der Mehrzahl der Fälle einen eindeutigen bradykarden Effekt des Präparates nachweisen: die Ruhefrequenz wurde erheblich (bis zu 20/min.) gesenkt. Bis auf die oben erwähnte Arbeit von SCHAUB (403) fanden wir in der uns zur Verfügung stehenden Literatur keinen derartigen Hinweis, wobei erwähnt werden muß, daß es sich dort um Beobachtungen bei Hypertonikern handelt. Die von uns gesehenen Frequenzänderungen könnten auf das Vorliegen einer relativen Prädominanz des parasympathischen Sy-

stems hindeuten, wie sie von HERMANN (192) angenommen wird. Eine Erklärung für die Diskrepanz der bei Hyper- und Normotonikern erhobenen Befunde steht aus - es sei denn, die bradykarde Wirkung, die auch von HERMANN (192) unter den Nebenwirkungen angeführt wird, wäre bei den ersteren durch Digitalisapplikation verschleiert worden. In Ergänzung der bisher mitgeteilten Tatsachen sei hinzugefügt, daß im akuten Versuch mit verschiedenen Monoamin-Oxydase-Hemmstoffen bei Tieren (Hunde, Katzen) sowohl am isolierten Herzen als auch am Herzen "in situ" bei höherer Dosierung negativ chronotrope Effekte nachgewiesen wurden (PELLMONT, 334; PEPEU, ROBERTS, SCHANBERG und GIARMAN, 336; PLETSCHER und PELLMONT, 354). - Wenn auch bei orthostatischer Belastung z. B. im Stehversuch, die absoluten Frequenzwerte in der ersten Woche ebenfalls unter den Kontrollwerten lagen und erst nach Ablauf von 14 Tagen darüber hinaus anstiegen, so war doch die Frequenzzunahme im Stehen sowohl in der ersten als auch in der zweiten Woche der Medikation dem Blutdruckabfall entsprechend größer. Dies entspricht den Verhältnissen innerhalb der Hypertonikergruppe (s. o.).

Die Ergebnisse der Belastungsversuche lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: Nach Belastung durch Kniebeugen kehrte sich der im Kontrollversuch vorhandene Anstieg des systolischen Blutdruckes und des arteriellen Mitteldruckes sowie die Amplitudenvergrößerung bei mäßiger Frequenzzunahme unter der Präparatwirkung in das Gegenteil um: es trat Abfall des systolischen und diastolischen Blutdruckes mit Amplitudenverkleinerung bei wesentlich stärkerem Frequenzanstieg ein. Die Probanden klagten über ein - im Verhältnis zur mäßigen Arbeitsbelastung - unangemessen starkes Erschöpfungsgefühl. - Die Arbeitsversuche am Fahrradergometer ergaben ein ähnliches Bild: infolge vorzeitig eintretender starker Erschöpfung erreichte keine der Versuchspersonen die maximale Belastungsstufe des Kontrollversuches. Der Blut-

druckanstieg war markant geringer, die Frequenzzunahme wesentlich höher. Die absoluten Maximalwerte der Frequenz wurden nur in einem Falle überschritten. In aufrechter Haltung nach Versuchsende trat unter Ro4-1038/3 brüsker Blutdrucksturz mit drohenden Kollapszeichen auf, so daß die Versuchspersonen sich hinlegen mußten. - Insgesamt zeigt sich also in aufrechter Körperhaltung und insbesondere bei physischer Belastung unter dem Einfluß des Präparates Ro4-1038/3 eine inadäquate Kreislaufregulation: reduzierter Blutdruckanstieg bzw. Blutdruckabfall bei Amplitudenverkleinerung und verstärkter Frequenzzunahme.

Reduzierung der Blutdruckzunahme bei standardisierter Arbeitsbelastung am Fahrradergometer unter Therapie mit einem Monoamin-Oxydasehemmer (Isocarboxacid) wird auch von HORWITZ, GOLDBERG und SJOERDSMA (221) beschrieben. Nach ASSALI und DASGUPTA (13) kommt es nach länger-dauernder oraler Applikation von Iproniazid bei auftretender orthostatischer Blutdrucksenkung zur Abnahme des Schlag- und Herz-Minutenvolumens; außerdem nimmt der renale Gefäßwiderstand zu. CAHN und HEROLD (69), PELLMONT (334), sowie PLETSCHER und PELLMONT (354), deren Resultate allerdings in akuten Tierversuchen gewonnen wurden, fanden eine Herabsetzung des Blutdruckes im peripheren Gefäßsystem (A. femoralis); nach ihren Untersuchungen scheidet ein negativ inotroper Effekt, d. h. eine direkte Schwächung der Herzkraft, als Ursache der Blutdruckänderungen aus. Das Gleiche geht aus der Übersicht von PLETSCHER, GEY und ZELLER (351) hervor. - Es ist anzunehmen, daß die Blutdrucksenkung aufgrund eines herabgesetzten peripheren Gefäßtonus zustandekommt, der im Stehen (ASSALI und DASGUPTA, 13) und bei Arbeitsbelastung zum Versacken des Blutes im weitgestellten peripheren Kreislaufsystem führt; konsekutiv kommt es bei mangelndem Rückfluß und vermindertem venösen Angebot zur Herabsetzung des Schlagvolumens bei verstärktem Frequenzanstieg und schließlich zur Minderung

des Herz-Minutenvolumens. Auch die von uns beobachteten hämodynamischen Veränderungen (Blutdruckabfall bzw. reduzierter Anstieg, Amplitudenverkleinerung, Frequenzzunahme) fügen sich in dieses Bild gut ein. Insbesondere spricht die verstärkte diastolische Druckabnahme bei Belastung für eine Herabsetzung des peripheren Gefäßtonus. - Die klinisch beobachteten schneidenden Schmerzen in beiden Beinen, die regelmäßig bei Ergometer-Arbeitsbelastung unter Ro4-1038/3 auftraten und die wir im Sinne einer Claudicatio intermittens deuten, sprechen für eine ungenügende Versorgung der arbeitenden Muskulatur bei inadäquater Blutdruckregulation in der Peripherie.

Die Prüfung der exogenen Catecholamin-Sensibilität während längerdauernder oraler Applikation von Ro4-1038/3 ergab bei unseren normotensiven Probanden generell eine Steigerung der pressorischen Wirkungen von Adrenalin und Arterenol. Hervorzuheben ist, daß insbesondere bei den Nor-Adrenalin-Infusionen unter dem Einfluß des Präparates - bei gleicher Dosierung wie im Kontrollversuch - sehr starke subjektive Beschwerden (Kopfschmerz, Angst- und Engegefühl über dem Thorax) sowie ausgeprägte Blässe auftraten, die gleichfalls für eine verstärkte Wirkung des infundierten Catecholamins sprechen: die geschilderten subjektiven Empfindungen und die Blässe der Haut scheinen einer bei Phaeochromozytom-Krisen auftretenden Symptomatik zu entsprechen (KOLL und SACK, 241). - Nimmt man eine entscheidende Mitwirkung der Monoamin-Oxydase beim primären Brenzkatechinamin-Abbau an, so wäre bei effektiver Fermenthemmung eine gesteigerte Wirksamkeit exogen zugeführter Amine zu erwarten. Aufgrund des bei MAXWELL et al. (291), PLETSCHER, GEY und ZELLER (351) sowie GAUROT, ROSENGREN und GOTTFRIES (137) mitgeteilten Zahlenmaterials darf angenommen werden, daß bei unseren Probanden in der gewählten Dosierung eine wirksame Monoamin-Oxydasehemmung erreicht wurde. Von KIRSHNER, McGOODALL und ROSEN (160; 236) wird eine bedeutende

Mitwirkung des Fermentes beim Abbau von Adrenalin bzw. Arterenol während und kurz nach ihrer Infusion angenommen, so daß die erhöhte Blutdruckwirksamkeit in unseren Versuchen durch Fermentblockade verständlich würde. - Unsere Beobachtungen stehen jedoch im Gegensatz zu den meisten bisher veröffentlichten Arbeiten, die sich mit dem gleichen Problem befassen. In akuten Tierversuchen fanden sich nach Verabfolgung verschiedener Monoamin-Oxydasehemmer die Pressorwirkungen von Adrenalin und Arterenol unverändert (CORNE und GRAHAM, 80; ELTHERINGTON und HORITA, 104; GOLDBERG und SJOERDSMA, 155) oder abgeschwächt (LENSEN, 272). Die Kreislauffeffekte der "indirekten", d. h. über Catecholamin-Freisetzung wirkenden, Neurosympathomimetika (Tyramin, Tryptamin) waren verstärkt (CORNE und GRAHAM, 80; GOLDBERG und SJOERDSMA, 155). Die Wirkungsbeeinflussung der Amine erfolgte ohne erkennbare Beziehung zu den kardiovaskulären Effekten der verwendeten Monoamin-Oxydasehemmer (GOLDBERG und SJOERDSMA, 155). Die Interpretation der oben angeführten Befunde ging denn auch - vor allem hinsichtlich der Veränderung der neurosympathomimetischen Wirkungen - zum großen Teil von der gemeinsamen Eigenschaft aller verwendeten Präparate aus: der Enzym-Blockade. Für Iproniazid wurde beispielsweise im akuten Versuch wirksame, d. h. 95-100%-ige Monoamin-Oxydasehemmung bereits 30 min. nach Applikation der Substanz nachgewiesen (GOLDBERG und SJOERDSMA, 155). "Indirekte" Sympathomimetika, wie z. B. Tyramin (SCHAYER, 406 a) scheinen primär überwiegend durch das Ferment abgebaut zu werden, so daß eine Blockade zur Wirkungssteigerung der Amine führen könnte. In Übereinstimmung mit AXELROD und seiner Mitarbeitergruppe (AXELROD, 14, 15; AXELROD, WITHBY und HERTTING, 17; AXELROD und TOMCHICK, 18; AXELROD, WEIL-MALHERBE und TOMCHICK, 19; AXELROD, INSCOE, SENON und WITKOP, 20; HERTTING, AXELROD und WITHBY, 194; WITHBY, AXELROD und WEIL-MALHERBE, 460) wie auch v. TULER und ZETTERSTRÖM (115) nahm man für den Abbau von

Adrenalin und Arterenol eine weniger wichtige Funktion der Monoamin-Oxydase an (CORNE und GRAHAM, 80; GOLDBERG und SJOERDSMA, 155), so daß die Enzymhemmung im Gegensatz zu den Neurosympathomimetika die Wirkung injizierter Brenzkatechinamine nicht steigert. - Im übrigen weisen verschiedene Autoren auf Speziesdifferenzen, sowie die Beeinflussung der Ergebnisse durch Dosierung, adrenolytische Eigenschaften der verwendeten Ferment-Inhibitoren oder auftretende Tachyphylaxie hin (GOLDBERG und SJOERDSMA, 155; GRIESEMER et al., 165; KAMIJO et al., 231; LENSEN, 272).

ACEVES, PULIDO und MENDEZ (2) sowie IZQUIERDO, BISCARDI und CARIZZONI (zit. PLETSCHER, GEY und ZELLER, 351) beschreiben bei Hunden und Ratten eine Verstärkung der pressorischen Adrenalin- und Arterenoleffekte durch Tersavid^R und Marsilid^R. In den Versuchen von BALZER und HOLTZ (25) fand sich im akuten Versuch 2 Stunden nach Iproniazid-Applikation die Blutdruckwirkung von Adrenalin, Nor-Adrenalin und Oxytyramin (Dopamin) mäßig verstärkt; die Pressoreffekte der Neurosympathomimetika Tyramin und Tryptamin erfuhren eine wesentlich stärkere Steigerung. Auch hier wurde, wie bei KAMIJO, KOELLE und WAGNER (231), initial eine adrenolytische Komponente des Enzymhemmers nachgewiesen, die sich jedoch nur an der Nickhaut, nicht im Bereich des Gefäßsystems äußerte. BALZER und HOLTZ (25) führen die unterschiedliche Beeinflussung der direkten und indirekten Sympathomimetika auf die Möglichkeit zurück, daß eine Fermenthemmung nicht im Erfolgsorgan eintritt, wo sie die Wirkung der Brenzkatechinamine sehr deutlich verstärken müßte, sondern im Bereich des postganglionären Neurons, wo der Angriffspunkt der Neurosympathomimetika zu suchen ist; ihr verzögerter Abbau würde zu "unphysiologischer" verstärkter Freisetzung des Überträgerstoffes führen, d. h. zur Wirkungssteigerung.

Die vorangegangenen Ausführungen zeigen, daß in den verschiedenen Experimenten eine durchaus unterschiedliche Wirkungsbeeinflussung der Brenzkatechinamine durch verschiedene Monoamin-Oxydasehemmer registriert worden ist, die zu mehreren Deutungen Anlaß gab. LENSEN (272) weist zusätzlich auf die Schwierigkeiten ausdrücklich hin, Ergebnisse, welche die Einwirkung von Pharmaka auf das kardiovaskuläre System betreffen, und die im akuten Experiment an verschiedenen Tierspezies unter Verwendung oft hoher Dosen erhalten wurden, auf die Verhältnisse bei langdauernder und unterschiedlicher Medikation beim Menschen zu übertragen (s. a. SJOERDSMA, GILLESPIE und UDENFRIEND, 390). Bei Durchsicht der Literatur fanden wir drei Arbeiten, in denen über entsprechende Untersuchungen bei menschlichen Probanden berichtet wird. FRIEND und Mitarb. (130 a und b) wie auch SCHONER und SPITZBARTH (414) untersuchten die pressorischen Effekte sympathomimetischer Amine vor und nach mehrtägiger Applikation von Iproniazid. Dessen Dosierung wird von FRIEND und Mitarb. (130 a und b) mit 3-10 mg/kg/die angegeben; SCHONER und SPITZBARTH (414) gaben 100 mg/die. Behandlungsdauer im ersten Falle 2-3 Tage, im zweiten durchschnittlich 7 Tage. Aufgrund der von GAUROT, ROSENGREN und GOTTFRIES (137) mitgeteilten Ergebnisse, die bei Carcinom-Kranken unter Marsilid^R-Behandlung gewonnen wurden, kann angenommen werden, daß eine effektive Fermenthemmung auch in den oben angeführten Arbeiten erzielt wurde. Es fand sich jedoch weder eine Verstärkung noch eine Abschwächung der Blutdruckwirksamkeit von Arterenol (FRIEND et al. 130 a und b) und Adrenalin (SCHONER und SPITZBARTH, 414). Die Plasmawerte für beide Catecholamine vor und während der Nor-Adrenalin-Infusionen zeigten unter Iproniazid keine Differenzen zu den Kontrollwerten (FRIEND et al., 130 b). Die "indirekt" wirksamen Phenylalkylamine Novadral und Veritol wurden in ihrer Blutdruckwirksamkeit verstärkt (SCHONER und SPITZBARTH, 414). Es wird deshalb auch von den oben genannten Autoren angenommen,

daß für die beiden Brenzkatechinamine Adrenalin und Arterenol andere Abbauege zur Verfügung stehen oder primär von entscheidender Bedeutung sind als die oxydative Desaminierung. Während die Novadral-Wirkung über eine Ferment-Blockade verstärkt werden könnte, bleibt die Beeinflussung des Veritoleffektes unklar, denn letzteres ist kein Substrat der Monoamin-Oxydase (SCHÖNER und SPITZBARTH, 414). Durch die vorstehend aufgeführten Ergebnisse, die im Gegensatz zu den unsrigen stehen, ist die Deutung unserer Befunde erschwert. Sie wird erleichtert, wenn man die Veränderung der pressorischen Wirksamkeit von Adrenalin und Arterenol in unseren Versuchen im Zusammenhang mit den anderen kardiovaskulären Effekten betrachtet, die unter Behandlung mit Ro4-1038/3 bei unseren Probanden auftraten.

Weder bei FRIEND und Mitarb. (130 a und b) noch bei SCHÖNER und SPITZBARTH (414) werden kardiovaskuläre Eigenwirkungen oder sonstige Nebenwirkungen von Iproniazid bei den Versuchspersonen erwähnt. Dies mag im einen Falle (FRIEND et al., 130 a und b) an der kurzen Behandlungsdauer liegen; sowohl von ASSALI und DASGUPTA (13) als auch von CESARMAN (75) wird hervorgehoben, daß weniger die Dosierung als die Behandlungsdauer für die Wirksamkeit der Monoamin-Oxydasehemmer von Bedeutung ist, da erst durch Kumulation ein kritischer Wirkspiegel erreicht bzw. überschritten werden muß. - Im zweiten Falle (SCHÖNER und SPITZBARTH, 414) mag die gewählte Dosierung (100 mg/die) zur Erzielung kardiovaskulärer Wirkungen generell zu niedrig gelegen haben; hypotensive Effekte unter Marsilid^R-Medikation werden am häufigsten bei Dosen über 150 mg/die beobachtet (GERBAUX und LENEGRÉ, 140; JOLLY, 229). Ein Vergleich der benutzten Dosierungen ist schwierig, da wir ein anderes Präparat zur Anwendung brachten. Zieht man jedoch die von MAXWELL und Mitarb. (291) veröffentlichte Tabelle heran, die einen Dosisvergleich aufgrund der orthostatisch-hypotensiven Wirksamkeit verschiedener Monoamin-

Oxydasehemmer ermöglicht ("mg pro mg-Basis"), so ergibt sich, daß 50 mg/die Ro4-1038/3 einer Dosis von 700 mg/die Iproniazid entsprechen; dies bedeutet aber, daß die von uns verabfolgte Tagesdosis des Testpräparates in einem Bereich lag, in dem eine kardiovaskuläre Eigenwirkung erwartet werden konnte. Diese trat, wie in den vorangegangenen Ausführungen gezeigt wurde, auch tatsächlich ein. Unsere Ergebnisse unterscheiden sich von denen der oben genannten Autoren dadurch, daß wir eine gesteigerte Blutdruckwirksamkeit der Brenzkatechinamine Adrenalin und Nor-Adrenalin (bei deren exogener Zufuhr per infusionem) nach längerer oraler Applikation höherer Dosen eines Monoamin-Oxydasehemmers zu dem Zeitpunkt nachweisen konnten, da sich in Parallelität dazu auch kardiovaskuläre Eigenwirkungen des Präparates (Frequenzsenkung, orthostatisch-hypotensiver Effekt, inadäquate Blutdruckregulation bei physischer Belastung im Arbeitsversuch) wie auch andere Nebenwirkungen (Müdigkeit, Leistungsschwäche, Einschlafstörung, innere Unruhe, spontane Muskelzuckungen, Obstipation) nachweisen ließen. Interessanterweise traten Nebenwirkungen in der Normotonikergruppe wesentlich häufiger und in stärkerem Maße auf als bei den Hypertonikern. Ob als Erklärung die über 14 Tage konstant hohe Dosierung von Ro4-1038/3 angenommen werden darf, ob das Phänomen nur aufgrund einer guten Beobachtungsgabe der Probanden so deutlich zutage trat (es handelte sich ausschließlich um Medizinstudenten und -studentinnen), oder ob eine andere Interpretation dafür gefunden werden muß, ist nicht mit Sicherheit zu entscheiden.

Es erhebt sich die Frage, ob zur Erklärung der von uns beobachteten Wirkungen des Monoamin-Oxydase-Hemmstoffes Ro4-1038/3 ein gemeinsamer Mechanismus angenommen werden kann oder ob es sich um verschiedene Effekte der gleichen Substanz handelt. ELTHERINGTON und HORITA (104) weisen auf die Möglichkeit einer Mehrzahl von Wirkungsmechanismen bei dem gleichen Präparat hin, die es bei

jeder Interpretation zu berücksichtigen gilt. Legt man die Ergebnisse von KIRSHNER und Mitarb. (160; 236) zugrunde, so könnte die Steigerung der Catecholaminsensibilität in unseren Versuchen im Zusammenhang mit der Enzym-Hemmung stehen. Dem gegenüber stehen jedoch die Befunde einer Reihe anderer Autoren (s. o.), die der Monoamin-Oxydase keine bedeutende Rolle beim primären Abbau bzw. der Inaktivierung zirkulierender Brenzkatechinamine zuweisen. Gänzlich ungeklärt ist der Mechanismus der unter Monoamin-Oxydasehemmer-Therapie beobachteten Drucksenkungen. Es erscheint paradox, daß eine Hypotension durch Abbau-Blockade von Pressoraminen ausgelöst werden könnte (SJOERDSMA, GILLESPIE und UDENFRIEND, 390). "Man würde von Pharmaka, die den Abbau sympathicomimetischer Amine hemmen, eher einen Blutdruckanstieg erwarten" (PLETSCHER, GEY und ZELLER, 351). Nach Ansicht von STAUB (431) ist die Monoamin-Oxydasehemmung zu sehr in den Mittelpunkt der Diskussionen gerückt worden: "Jetzt, 10 Jahre später, stottern die Theorien über den Mechanismus der hypotensiven Wirkung der Monoamin-Oxydase-Hemmer immer noch um diese Abbauehemmung der Catecholamine herum und suchen nach Auswegen aus dem Dilemma." Während bei der Erhöhung des Gewebe-Catecholaminspiegels in verschiedenen Organen, z. B. Gehirn und Herz (CROUT et al., 84; GAUROT et al., 137; GREEN et al., 162; PLETSCHER, 348; 349; PLETSCHER et al., 353; SHORE, 382; SPECTOR et al., 395), unter der Einwirkung von Monoamin-Oxydase-Inhibitoren der Ferment-Blockade zumindest teilweise eine Mitwirkung zugesprochen wird (CROUT, CREVELING und UDENFRIEND, 84; GOLDSTEIN, FRIEDHOFF, WORTIS und GERTNER, 158; PLETSCHER, 349; SPECTOR, KUNTZMAN, SHORE und BRODIE, 394; SPECTOR, SHORE und BRODIE, 395), scheint sie mit einer Vielzahl der pharmakologischen Effekte nicht in Beziehung zu stehen. Gegen eine Relation zur Blutdrucksenkung sprechen vergleichende Untersuchungen von SJOERDSMA und Mitarb. (390). Zur gleichen Ansicht gelangen HOLLANDER, CHOBANIAN und WILKINS (202), MAXWELL,

BERNSTEIN, ROTH und KLEEMAN (291) sowie ZBINDEN (468). Gegen eine Beteiligung der Enzym-Hemmung an den hypotensiven Effekten könnte auch eine von STAUB (432) mitgeteilte Beobachtung sprechen: bei höherer Dosierung von INH (Isonicotinsäurehydrazid) - chemisch ähnlich strukturiert wie Iproniazid - traten nach Ablauf von ein bis zwei Wochen bei 20 Patienten orthostatische Hypotonie mit Kollaps, fibrilläres Muskelzittern, Obstipation, Miktionsstörungen und andere Nebenerscheinungen auf; INH hemmt aber weder die Monoamin-Oxydase (ZELLER und BARSKY, 474; KAMIJO, KOELLE und WAGNER, 231) noch zeigt es einen Einfluß auf den Monoaminspiegel der Gewebe. -

Für die hypotensiven Wirkungen der Monoamin-Oxydasehemmer werden denn auch von einer Reihe von Autoren andere Wirkungsmechanismen angenommen. Aufgrund klinischer Beobachtungen kommt CESARMAN (75; 76 b) zu dem Schluß, daß Iproniazid als Ganglienblocker wirkt bzw. zumindest erhebliche ganglioplegische Eigenschaften besitzt. Wie CESARMAN (75; 76 b) stellt auch MASTER (290) fest, daß ein Großteil der Nebenwirkungen den unter Ganglienblockertherapie auftretenden gleicht. Eine weitere Parallele zwischen den beiden Stoffklassen findet sich in der Art der Drucksenkung bzw. den hämodynamischen Veränderungen in der Orthostase, worauf auch ASSALI und DASGUPTA (13) hinweisen. - Eine Blockierung der ganglionären Übertragung durch Monoamin-Oxydasehemmer wurde nun am sympathischen Ganglion cervicale superius der Katze tatsächlich nachgewiesen (GERTNER, 141; GERTNER, PAASONEN und GIARMAN, 142). Zur Erklärung wird u. a. die Akkumulation eines aktiven Amins an der Synapse infolge Monoamin-Oxydasehemmung angenommen. MARAZZI (285) vertritt aufgrund seiner Untersuchungen die Ansicht, daß durch Freisetzung und Anhäufung von Adrenalin oder Adrenalin-ähnlichen Substanzen an den synaptischen Enden der präganglionären Nervenfasern eine Blockade sympathischer Ganglien (Versuche am Ganglion cervicale sup.)

entstehen kann. In diesem Zusammenhang ist der Hinweis von SJOERDSMA, GILLESPIE und UDENFRIEND (390) von Interesse, daß sich bei Phaeochromocytom-Patienten Ruhe-Hypertonie mit ausgeprägter orthostatischer Hypotonie kombinieren kann. Weitere kasuistische Beiträge fanden wir bei KOLL und SACK (241), RICHMOND und Mitarb. (367) sowie TERRY und Mitarb. (441).

Bei Annahme einer Ganglienblockade als Ursache der durch Monoamin-Oxydasehemmer bewirkten (vornehmlich orthostatischen) Blutdrucksenkung würden sowohl die von uns bei Normotonikern erhobenen Befunde hinsichtlich der Art der Blutdrucksenkung als auch die gesteigerten Pressoreffekte von Adrenalin und Arterenol darin eine gemeinsame Erklärung finden. Bei Anwendung von Ganglienblockern ist die Blutdruckwirksamkeit der beiden Brenzkatechinamine bei exogener Zufuhr ebenfalls gesteigert (BEIN und MEIER, 34; 35; BERNSMEIER, ESSER und LORENZ, 40; HOLTZ, 209); es besteht eine herabgesetzte "Basalsekretion" an den Nervenendigungen mit vermindertem Ausstrom endogener Transmittersubstanz im Bereich des peripheren Gefäßsystems, die ihren Grund in mangelnder Überleitung der zentralen bzw. präganglionären Impulse hat (HOLTZ, 209). Gegenüber injizierten Brenzkatechaminen verhalten sich die Gefäße wie denervierte Organe (HOLTZ, 209), d. h. sie reagieren empfindlicher auf deren Zufuhr (BURN, 66 a; 67 a; FLECKENSTEIN und BASS, 127).

Von einigen Klinikern wird die Wirkung der Monoamin-Oxydase-Hemmstoffe auf den Blutdruck mit der Drucksenkung nach Sympathektomie (GILLESPIE, TERRY und SJOERDSMA, 150; SJOERDSMA, GILLESPIE und UDENFRIEND, 390) oder bei Anwendung von Guanethidin (MARONDE et al., 286) verglichen. Der Angriffspunkt dieser Pharmaka wäre dann in der Peripherie des sympathischen Systems zu suchen. - Die hämodynamischen Veränderungen unter Einfluß von Guanethidin bestehen in Blutdrucksenkung bei Abnahme

des Schlag- und Herz-Minuten-Volumens und praktisch unverändertem peripherem Widerstand. Die Veränderungen erfahren in der Orthostase eine Verstärkung (GAES, GRABNER und HÖFNER, 134; MUSCHOLL, 313; RICHARDSON und STEPHENSON, 366). Wie bei den Ganglienblockern wird angenommen, daß sich infolge des herabgesetzten sympathischen Gefäßtonus Blut in der Körperperipherie ansammelt; über einen verminderten venösen Rückstrom käme es dann zur Abnahme des Herz-Minuten- und Schlag-Volumens (GAES, GRABNER und HÖFNER, 134; MUSCHOLL, 313; RICHARDSON und STEPHENSON, 366). Die von ASSALI und DASGUPTA (13) beschriebenen hämodynamischen Wirkungen für Monoamin-Oxydase-Hemmer stimmen damit ebenfalls überein, desgleichen fügen sich unsere eigenen Beobachtungen hier gut ein. Insbesondere ist bemerkenswert, daß nach Applikation von Guanethidin bei Normotonikern im Belastungsversuch am Fahrrad-Ergometer ebenfalls eine inadäquate Blutdruckregulation beobachtet werden konnte (STURZENEGGER, SIEGENTHALER und LÜTHY, 439), wobei z. T. auch die im Kontrollversuch erzielten Leistungen nicht wieder erreicht wurden. Wenngleich generell weniger stark ausgeprägt, entsprechen diese Ergebnisse doch im Prinzip unseren eigenen bei Anwendung von Ro4-1038/3. - Nach Applikation von Guanethidin sind die pressorischen Wirkungen von Adrenalin und Nor-Adrenalin bei gleichzeitiger bestehender Blutdrucksenkung verstärkt (GARRET und SOUSA, 136; KRONEBERG, SCHÜMANN und ECKHARDT, 251; MAXWELL, PLUMMER, SCHNEIDER, POVALSKI und DANIEL, 293; 294). Da nach MAXWELL und Mitarb. (293; 294; 296) während der Phase der Blutdrucksenkung selektiv die Überleitung der efferenten postganglionären Impulse im sympathischen System auf die Erfolgsorgane blockiert ist, scheint eine Interferenz mit der Freisetzung von Transmittersubstanz vorzuliegen. Verminderte Abgabe endogenen Überträgerstoffes würde wiederum zu einer Hypersensibilität der Erfolgsorgane auf exogene Brenzkatechinamine führen. - Guanethidin bewirkt eine langsam einsetzende und lang anhaltende Catecholaminverarmung im Gewebe

(Herz, Milz); gleichzeitig ist die Catecholaminfreisetzung irreversibel aufgehoben (BISSON und MUSCHOLL, 48; CASS, KUNTZMAN und BRODIE, 74; KRONEBERG, SCHÜMANN und ECKHARDT, 251). Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte man bei der Analyse der Reserpinwirkungen: gesteigerte Wirksamkeit exogener Brenzkatechinamine bei gleichzeitiger Blutdrucksenkung, Catecholaminverarmung in verschiedenen Geweben sowie herabgesetzte Abgabe endogenen Überträgerstoffes (BEIN, 31; BEIN et al., 32; BERTLER et al., 42; BRODIE et al., 59; BURN und RAND, 67 b; CAMANNI et al., 70; HUCOVICZ und MUSCHOLL, 224; KRONEBERG und SCHÜMANN, 254; 255; KUSCHINSKY et al., 262; LINDMAR und MUSCHOLL, 277; MAHON et al., 284; MUSCHOLL, 316; PAASONEN et al., 323; SCHÜMANN, 419; 420). Bei detaillierter Untersuchung der Guanethidin-Effekte zeigte sich jedoch, daß eine Verminderung der endogenen Überträgerstoffabgabe nicht per se mit erniedrigtem Catecholamingehalt einherzugehen braucht: am isolierten, perfundierten Herzen ist die Arterienol-Abgabe bei elektrischer Reizung des postganglionären Sympathicus bereits 5 min. nach Guanethidin-Applikation um 77 % gemindert (HUCOVIC und MUSCHOLL, 223; 224). Die durch Tyramin bewirkte Nor-Adrenalin-Freisetzung aus dem isolierten Atrium findet sich schon 20 - 30 min. nach Verabfolgung der Substanz reversibel gehemmt, d. h. zu einem Zeitpunkt, da der Gewebs-Catecholaminspiegel noch unverändert ist (KRONEBERG, SCHÜMANN und ECKHARDT, 251). Zur Erklärung wird eine "membranabdichtende" Wirkung angenommen, welche die unter physiologischen Verhältnissen bei Mitwirkung von Acetylcholin zustandekommende Aminabgabe aus der Zelle blockiert (KRONEBERG, 249; PHILIPPU und SCHÜMANN, 340).

Bei Annahme einer Guanethidin-artigen Wirkung für das Zustandekommen des hypotensiven Effektes und der anderen hämodynamischen Veränderungen, die durch Monoamin-Oxydasehemmer hervorgerufen werden, wäre somit eine Beein-

flussung der Freisetzung von Catecholaminen aus ihren Speicherorten im Gewebe zu fordern. AXELROD, HERTTING und PATRICK (16) nehmen aufgrund ihrer Versuche für die vielfach nachgewiesene Erhöhung des Gewebs-Catecholaminspiegels in Herz und Gehirn eine Freisetzungshemmung der Catecholamine an; die gleiche Hypothese wird von PLETSCHER (348) sowie von PEPEU et al. (336) vertreten. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von BROWN und GILLESPIE (62) fanden DAVEY, FARMER und REINERT (88) 20 Stunden nach Applikation eines Monoamin-Oxydasehemmers einen verminderten Arterienol-output bei elektrischer Reizung der Katzenmilz. Sie deuten die antihypertensiven Eigenschaften der Ferment-Inhibitoren als Folge einer geringeren Menge an verfügbarem Überträgerstoff. In Übereinstimmung damit verminderte der kurzwirkende Monoamin-Oxydasehemmer Harmalin die Nor-Adrenalin-Abgabe des isolierten und perfundierten Kaninchenherzens bei postganglionärer sympathischer Nervenreizung um 48 - 55 % (HUCOVIC und MUSCHOLL, 223; 224). Ob auch bei den zuletzt genannten Effekten eine Wirkung auf spezifische Membranen angenommen werden kann, ist nicht geklärt; an anderer Stelle - für den Mechanismus der narkoseverkürzenden Wirkung von Monoamin-Oxydasehemmern - wurde eine "membranabdichtende" Wirkung (Permeabilitätsminderung der Zellmembran) wahrscheinlich gemacht (STOCK und WESTERMAN, 433).

Die von uns an einer Gruppe normotensiver Probanden beobachteten Wirkungen des Monoamin-Oxydase-Hemmstoffes Ro4-1038/3 lassen sich also unter der Annahme einer ganglienblockierenden oder Guanethidinartigen Wirkungskomponente des Präparates durch einen einzigen Mechanismus erklären. Die Argumente dafür würden in den vorangegangenen Ausführungen dargelegt. Da unsere Befunde z. T. im Gegensatz zu der bisher veröffentlichten Literatur stehen, scheint es angezeigt, nochmals auf die Parallelität der verschiedenen Effekte hinzuweisen, die wir beobachten konnten (Frequenzsenkung,

orthostatische Hypotonie, inadäquate Belastungsregulation, gesteigerte Blutdruckwirksamkeit exogen zugeführter Catecholamine). Sie traten bei längerdauernder und ausreichend hoher Dosierung des Präparates mit Latenz auf; eine Nachwirkung konnte für mindestens 7 Tage nach Beendigung der Medikation festgestellt werden. Es scheint sich um kumulative Wirkungen der Substanz zu handeln, wie dies auch von CESARMAN (75) für Iproniazid angegeben wird. Dementsprechend fanden wir in unseren akuten Versuchen mit Ro4-1038/3 bzw. Marsilid^R - in Übereinstimmung mit anderen Befunden von ASSALI und DASGUPTA (13) - außer einer initialen Frequenzsenkung durch Ro4-1038/3 keine eindeutigen Veränderungen der gemessenen hämodynamischen und spirometrischen Größen.

III.) Zusammenfassung:

In der vorliegenden Arbeit werden Ergebnisse neuerer Untersuchungen über Ätiologie und Klinik der essentiellen Hypertonie anhand einer Literaturübersicht aus dem deutschen und anglo-amerikanischen Schrifttum referiert. Die klinisch-therapeutische Seite des Hypertonieproblems bildet dabei einen besonderen Schwerpunkt der Darstellung: neben den heute allgemein anerkannten Grundlagen der Behandlung werden die zur Zeit hauptsächlich verwendeten Antihypertensiva (Hydrazinophthalazine, Ganglienblocker, Reserpin, Guanethidin, Alpha-methyl-Dopa, Saluretika) unter klinischen und pharmakologischen Gesichtspunkten besprochen.

Neben den erwähnten Präparaten wurden auch Monoamin-Oxydasehemmer in die Hochdrucktherapie eingeführt. Obgleich sie bis jetzt noch keine allgemeine Anwendung fanden, werden doch von vielen Autoren günstige Resultate berichtet. Die vorliegende Arbeit versucht, einen Überblick über die bisher vorliegenden Untersuchungen und Ergebnisse zu vermitteln.

Sowohl im Hinblick auf die Ätiologie der essentiellen Hypertonie als auch im Zusammenhang mit der Hochdrucktherapie erfahren die Beziehungen zum sympathischen Nervensystem bzw. zum Stoffwechsel seines Überträgerstoffes Nor-Adrenalin und chemisch verwandter Substanzen eine gesonderte Darstellung.

Die Ergebnisse der klinischen Prüfung eines neueren Monoamin-Oxydasehemmers an 16 Hypertonikern werden im zweiten Teil der Arbeit mitgeteilt. Bei dem Präparat handelt es sich um ein Serin-substituiertes Hydrazin-Derivat. Die eigenen Erfahrungen mit diesem Medikament sind durchaus günstig und decken sich

mit denen anderer Autoren. Hervorzuheben sind die günstige Beeinflussung auch des Ruheblutdruckes sowie die geringe Zahl der Nebenwirkungen. - Die Prüfung des Präparates an Normotonikern ergab eine ausgeprägte orthostatische Blutdrucksenkung sowie mangelnde Kreislaufadaptation bei physischer Belastung; augenfällig erschien die höhere Zahl von Nebenwirkungen im Vergleich zur Hypertonikergruppe. Unter Umständen handelt es sich um eine Dosierungsfrage. Verzögerter Wirkungseintritt und Nachwirkung nach Absetzen der Medikation sprechen für eine kumulative Wirkung. - Die Blutdruckwirksamkeit exogen zugeführter Catecholamine (Adrenalin, Nor-Adrenalin) war unter der Einwirkung des Medikamentes bei den normotensiven Versuchspersonen verstärkt.

Mögliche Wirkungsmechanismen (Enzym-Blockade, Ganglienblockade, chemische Sympathektomie) werden diskutiert.

A n h a n g

(Tabellen, Einzelfälle)

T a b e l l e I

	N	1. Woche	2. Woche	3. Woche
Systol. Blutdruck:	16	- 8,94 %	-	-
	11	- 8,00 %	- 14,73 %	-
	5	- 6,94 %	- 16,12 %	- 13,70 %
Diastol. Blutdruck:	16	- 6,03 %	-	-
	11	- 6,75 %	- 11,11 %	-
	5	- 5,88 %	- 15,98 %	- 13,84 %
Art. Mitteldruck:	16	- 8,10 %	-	-
	11	- 7,70 %	- 13,64 %	-
	5	- 6,61 %	- 15,85 %	- 13,78 %
Blutdruckamplitude:	16	- 10,71 %	-	-
	11	- 8,31 %	- 20,00 %	-
	5	- 7,80 %	- 17,00 %	- 12,56 %

Prozentuale Veränderungen von Blutdruck, arteriellem Mitteldruck und Blutdruckamplitude für 16, 11 und 5 Patienten im Verlauf von drei Wochen unter Ro4-1038/3.

T a b e l l e I I

	Ruhewerte		Sofortwerte		3min.Werte		10min.Werte	
	Kon- trolle	2. Woche	Kon- trolle	2. Woche	Kon- trolle	2. Woche	Kon- trolle	2. Woche
yst. m Hg)	202	188	192	168	201	171	192	168
diast. m Hg)	101	101	107	91	109	98	111	99
ttel- ruck: m Hg)	151	145	150	130	155	135	151	134
pli- de: m Hg)	101	87	85	77	92	73	81	69
requenz: /min.	73	73	85	83	85	84	82	80

Mittelwerte von Blutdruck, arteriellem Mitteldruck, Blutdruckamplitude und Herzfrequenz aus den Stehversuchen von 7 Patientinnen vor und zwei Wochen nach Medikation von Ro4-1038/3.

Tabell III

R04-1038/3: Schellong-Tests von 8 Normotonikern (Mittelwerte)

mm Hg bzw. Schl./min.	Ruhe					Stehen (sofort)					Stehen (4 min.)					Stehen (10 min.)				
	K	1.W	2.W	3.W	K	1.W	2.W	3.W	K	1.W	2.W	3.W	K	1.W	2.W	3.W				
RR syst.	120	115	115	120	125	115	105	110	120	110	100	105	120	110	100	105				
	x	- 5	- 5	+ 0	x	-10	-20	-15	x	-10	-20	-15	x	-10	-20	-15				
RR diast.	65	70	65	65	75	70	60	65	75	75	65	70	75	75	70	70				
	x	+ 5	+ 0	+ 0	x	- 5	-15	-10	x	+ 0	-10	- 5	x	+ 0	- 5	- 5				
Mittel- druck	95	95	90	95	100	95	85	90	100	95	85	90	100	95	85	90				
	x	+ 0	- 5	+ 0	x	- 5	-15	-10	x	- 5	-15	-10	x	- 5	-15	-10				
Ampli- tude	55	45	50	55	50	45	45	45	45	35	35	35	45	35	30	35				
	x	-10	- 5	+ 0	x	- 5	- 5	- 5	x	-10	-10	-10	x	-10	-15	-10				
Frequenz	77	59	64	66	84	70	92	84	85	73	90	92	83	72	87	92				
	x	-18	-13	-11	x	-14	+ 8	+ 0	x	-12	+ 5	+ 7	x	- 9	+ 4	+ 9				

T a b e l l e I I I (Fortsetzung)

R04-1038/3: Schellong-Tests von 8 Normotonikern (Mittelwerte)												
mm Hg bzw. Schl./min.	nach 5 min. Ruhe			nach 20 Kniebeugen			3 min. später					
	K	1.W	2.W	3.W	K	1.W	2.W	3.W	K	1.W	2.W	3.W
RR _{syst.}	115	110	115	120	150	120	110	120	120	115	115	115
	x	- 5	+ 0	+ 5	x	-30	-40	-30	x	- 5	- 5	- 5
RR _{diast.}	65	65	70	70	55	50	45	55	65	65	65	65
	x	+ 0	+ 5	+ 5	x	- 5	-10	+ 0	x	+ 0	+ 0	+ 0
Mittel- druck	90	90	95	95	105	85	80	90	95	90	90	90
	x	+ 0	+ 5	+ 5	x	-20	-25	-15	x	- 5	- 5	- 5
Ampli- tude	50	45	45	50	95	70	65	65	55	50	50	50
	x	- 5	- 5	+ 0	x	-25	-30	-30	x	- 5	- 5	- 5
Frequenz	72	58	61	63	88	86	96	94	72	60	62	66
	x	-14	-11	- 9	x	- 2	+ 8	+ 6	x	-12	-10	- 6

T a b e l l e I V

Veränderung von	Ruhe - 10 min. Stehen				Ruhe - Belastung			
	K	1.W	2.W	3.W	K	1.W	2.W	3.W
RR _{syst.} (mm Hg)	± 0	- 5	-15	-15	+35	+10	- 5	± 0
RR _{diast.} (mm Hg)	+10	+ 5	+ 5	+ 5	-10	-15	-25	-15
Art. Mittel- druck (mm Hg)	- 5	± 0	- 5	- 5	+15	- 5	-15	- 5
Amplitude (mm Hg)	-10	-10	-20	-20	+45	+25	+20	+15
Frequenz /min.	+ 6	+13	+23	+26	+16	+28	+35	+31

Schellong-Tests von 8 normotonen Probanden unter Ro4-1038/3. Berechnung der relativen quantitativen Veränderungen während des Steh- und Belastungsversuches im Verlauf von drei Wochen (Mittelwerte).

T a b e l l e V

0,1 gamma/kg/min						
K		1.W		2.W		
s.	d.	s.	d.	s.	d.	
<u>Adrenalin</u>						
Fall 1	+ 3,78%	-20,59%	+ 7,65%	-12,45%	+ 7,22%	-12,06%
Fall 2	± 0 %	- 8,56%	+ 5,40%	-9,96%	+ 6,72%	- 4,15%
Mitteldruck						
Fall 1	- 5,30%		+ 0,59%		+ 0,24%	
Fall 2	- 3,11%		± 0 %		+ 3,08%	
<u>Arterenol</u>						
Fall 3	+11,25%	+17,04%	+15,84%	+47,41%	+18,48%	+24,12%
Fall 4	+ 2,94%	+ 6,39%	+14,70%	+48,06%	+11,78%	+47,31%
Mitteldruck						
Fall 3	+13,72%		+26,45%		+20,40%	
Fall 4	+ 4,24%		+26,04%		+23,80%	

Verhalten des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie des arteriellen Mitteldruckes bei Catecholaminbelastungen normotoner Probanden während 14-tägiger Applikation von Ro4-1038/3.

T a b e l l e V (Fortsetzung)

0,2 gamma/kg/min						
K		1.W		2.W		
s.	d.	s.	d.	s.	d.	
<u>Adrenalin</u>						
Fall 1	+10,64%	-26,27%	+11,70%	-16,60%	+19,76%	-10,72%
	+ 4,30%	-16,18%	+ 9,10%	-16,60%	+14,70%	- 1,66%
Mitteldruck						
Fall 1	- 2,92%		+ 1,17%		+ 8,75%	
Fall 2	- 3,08%		± 0 %		+ 9,24%	
<u>Arterenol</u>						
Fall 3	+27,45%	+29,82%	+29,76%	+57,33%	+29,40%	+32,16%
Fall 4	+15,54%	+32,66%	+37,38%	+81,78%	+39,90%	+83,00%
Mitteldruck						
Fall 3	+ 28,84%		+39,38%		+31,14%	
Fall 4	+ 22,0 %		+51,92%		+54,6%	

Verhalten des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie des arteriellen Mitteldruckes bei Catecholaminbelastungen normotoner Probanden während 14-tägiger Applikation von Ro4-1038/3.

T a b e l l e V (Fortsetzung).

0,2 gamma/kg/min						
K		1.W		2.W		
s.	d.	s.	d.	s.	d.	
<u>Adrenalin</u>						
Fall 1	+10,64%	-13,59%	+11,18%	- 2,73%	+31,60%	+ 9,24%
Fall 2	+ 6,02%	+ 5,81%	+ 5,59%	+ 8,19%	+25,80%	+ 6,16%
Mitteldruck						
Fall 1	+ 2,25%		+ 8,56%		+24,12%	
Fall 2	+ 5,99%		+ 3,42%		+19,04%	
<u>Arterenol</u>						
Fall 3	+10,68%	+23,45%	+17,64%	+29,11%	+28,00%	+39,76%
Fall 4	+ 6,76%	+18,03%	+30,40%	+58,22%	+34,78%	+41,30%
Mitteldruck						
Fall 3	+15,06%		+22,0 %		+32,13%	
Fall 4	+10,75%		+40,50%		+35,90%	

Verhalten des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie des arteriellen Mitteldruckes bei Catecholaminbelastungen normotoner Probanden während 14-tägiger Applikation von Ro4-1038/3.

Tabelle VI

	0,1 gamma/kg/min			0,2 gamma/kg/min			0,2 gamma/kg/min		
	K	1.W	2.W	K	1.W	2.W	K	1.W	2.W
<u>Adrenalin</u>									
Fall 1	+ 6/min	+14/min	+12/min	+13/min	+16/min	+16/min	+ 3/min	- 1/min	+ 5/min
Fall 2	+15/min	+ 8/min	+ 9/min	+28/min	+15/min	+11/min	+ 1/min	+ 3/min	- 4/min
<u>Arterenol</u>									
Fall 3	-10/min	- 6/min	- 5/min	- 8/min	- 4/min	- 2/min	-11/min	-13/min	-11/min
Fall 4	-10/min	-15/min	-16/min	-18/min	-16/min	-20/min	- 8/min	-28/min	-22/min

Verhalten der Herzfrequenz bei Catecholaminbelastungen
normotoner Probanden während 14-tägiger Applikation von
Ro4-1038/3.

Tabelle VII

vor Ro4-1038/3			nach 14 Tagen Ro4-1038/3		
Belastung mit	Ruhe		Ruhe		
	60/100 30/50	60/150 30/100	60/175/200 30/125	60/100 30/50	60/175/200 30/125 Watt
a) Fall 1 (M.B.o)	125/80	170/80 205/80	225/80	135/70 165/60	180/60 Versuch abgebrochen; s. Text
Fall 2 (M.G.q)	120/75	135/75 165/80	180/75	120/75 120/65	135/65 "
Fall 3 (N.E.o)	130/90	150/80 180/80	210/75	125/85 160/80	165/55 "
b) Fall 1 (M.B.o)	105	125 145	155	105 115	120 "
Fall 2 (M.G.q)	95	105 125	130	95 90	100 "
Fall 3 (W.E.o)	110	115 130	145	105 120	110 "
c) Fall 1 (M.B.o)	68/min	132/min 140/min	158/min	68/min 128/min	160/min "
Fall 2 (M.G.q)	72/min	108/min 140/min	160/min	64/min 100/min	156/min "
Fall 3 (W.E.o)	76/min	104/min 128/min	160/min	60/min 120/min	180/min "

Verhalten des systolischen und diastolischen Blutdruckes (a), des arteriellen Mitteldruckes (b) und der Frequenz (c) bei Belastung am Fahrrad-Ergometer vor und nach 14-tägiger Applikation von Ro4-1038/3 bei 3 Einzelfällen.

		vor Rod-1038/3				nach 14 Tagen Rod-1038/3			
Belastung		60/100 30/50	60/150 30/100	60/175/200 30/125	60/100 30/50	60/150 30/100	60/175/200 30/125 W.		
a)	Blutdruck	s.	d.	s.	d.	s.	d.	s.	d.
b)	Mitteldruck	s.	d.	s.	d.	s.	d.	s.	d.
c)	Herzfrequenz	s.	d.	s.	d.	s.	d.	s.	d.
a)	Fall 1 (W.B.o)	+36,0% ± 0	%	+64,0% ± 0	%	+80,0% ± 0	%	+22,2% -14,2%	+33,3% -14,2% Versuch abgebrochen; s. Text
	Fall 2 (M.G.p)	+12,6% ± 0	%	+37,8% - 6,7%	+50,4% ± 0	%	± 0	%	-13,4% +12,6% -13,4% " "
	Fall 3 (W.E.o)	+15,2% -11,2%	+38,0% -11,2%	+60,8% -16,8%	+28,0% - 5,9%	+32,0% -35,4%	"	"	"
b)	Fall 1 (M.B.o)	+19,2%		+38,4%	+48,0%	+ 9,6%	+14,4%	"	"
	Fall 2 (M.G.p)	+10,6%		+31,8%	+37,1%	- 5,3%	+5,3%	"	"
	Fall 3 (W.E.o)	+ 4,5%		+18,0%	+31,5%	+14,4%	+ 4,8%	"	"
c)	Fall 1 (M.B.o)	+64/min		+72/min	+90/min	+60/min	+92/min	"	"
	Fall 2 (M.G.p)	+36/min		+68/min	+88/min	+36/min	+92/min	"	"
	Fall 3 (W.E.o)	+28/min		+52/min	+84/min	+60/min	+120/min	"	"

Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdruckes sowie des arteriellen Mitteldruckes (in %) und der Frequenz (Schläge/min), bezogen auf die Ruhewerte, bei Belastung am Fahrrad-Ergometer vor und nach 14-tägiger Applikation von Rod-1038/3 (3 Einzelfälle)

Tabelle IX

vor Belastung bzw. Injektion		5 min. nach Injektion		10 min. nach Injektion		15 min. nach Injektion		5 min. nach Belastung	
L	S	L	S	L	S	L	S	L	S
a) Kontrolle	113/69	109/74	-	-	-	-	-	115/66	104/68 mm Hg
20 mg Ro4-1038/3 i. v.									
	109/65	100/69	109/69	101/75	104/66	101/71	101/64	99/70	111/55 104/66 mm Hg
b) Kontrolle	63/min	79/min	-	-	-	-	-	93/min	102/min
20 mg Ro4-1038/3 i. v.									
	66/min	79/min	59/min	72/min	60/min	72/min	55/min	72/min	93/min 105/min

Beeinflussung von Blutdruck (a) und Herzfrequenz (b)
im Liegen und Stehen nach i. v.-Injektion von 20 mg
Ro4-1038/3 vor und nach Belastung am Fahrrad-Ergometer
(Mittelwerte von 4 VP).

T a b e l l e X

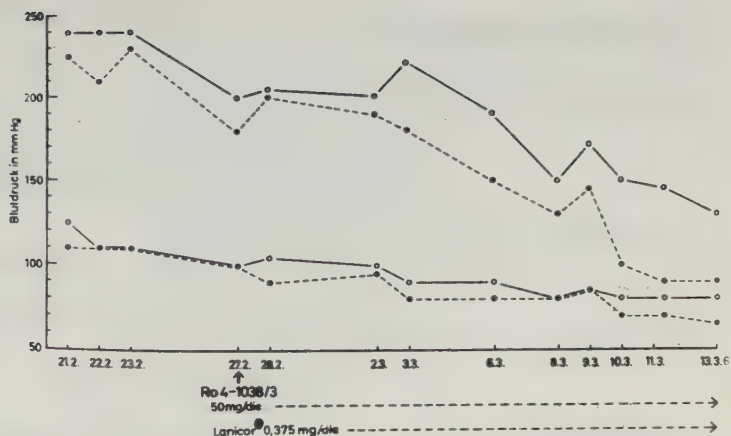
	Kontroll-Versuch		20 mg Ro4-1038/3 i. v.	
	Ruhewert	Maximal- Belastung	Ruhewert	Maximal- Belastung
Blutdruck	113/74	174/69	110/73	167/69
%-Veränderung RR _{syst.}	-	+54,5%	-	+50,5%
%-Veränderung RR _{diast.}	-	- 5,9%	-	- 4,03%
arterieller Mitteldruck	94	125	93	119
%-Veränderung art. Mitteldruck	-	+32,6%	-	+27,96%
Frequenz	60/min	166/min	62/min	165/min
relative Veränderung Frequenz	-	+97/min	-	+103/min
O ₂ -Puls _{max.}	-	9,48	-	9,30
AMVl _{max.}	-	49,0	-	49,1
O ₂ -Aufnahme max.	-	1577	-	1532
Atem-Äqui- valent _{max.}	-	3,06	-	3,28

Veränderungen von Blutdruck, arteriellem Mitteldruck, Herzfrequenz, max. O₂-Puls und max. Atemvolumen/min. bei Belastung am Fahrradergometer vor und nach 20 mg Ro4-1038/3 i. v. (Mittelwerte von 4 VP).

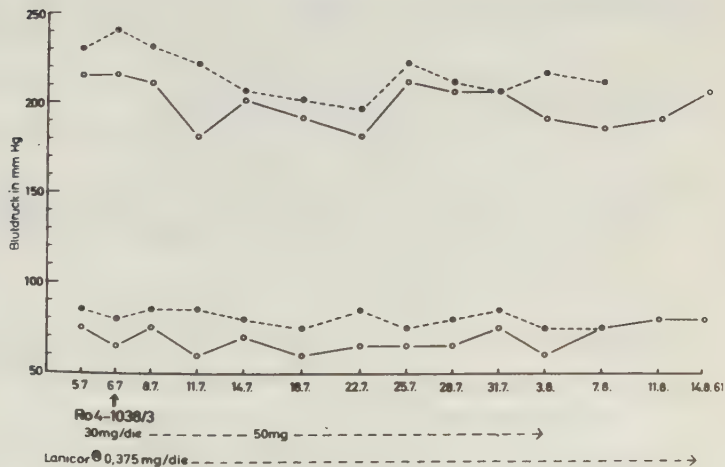
T a b e l l e X I

	Kontrollversuch		50 mg Marsilid ^R i. v.	
	Ruhewert	Maximal- Belastung	Ruhewert	Maximal- Belastung
Blutdruck	116/69	183/64	114/68	180/66
%-Veränderung RR _{syst.}	-	+57,76%	-	+57,89%
%-Veränderung RR _{diast.}	-	- 7,25%	-	- 2,93%
arterieller Mitteldruck	93	124	91	124
%-Veränderung art. Mitteldruck	-	+33,33%	-	+36,25%
Frequenz	74/min	171/min	74/min	164/min
relative Veränderung Frequenz	-	+97/min	-	+90/min
O ₂ -Aufnahme (ml) max.	-	2119	-	2199
AMV _L max.	-	78,35	-	78,35
Atem-Äqui- valent _{max.}	-	3,49	-	3,47
O ₂ -Puls _{max.}	-	12,39	-	13,34

Veränderungen von Blutdruck, arteriellem Mitteldruck, Herzfrequenz, maximaler O₂-Aufnahme, Atem-Minutenvolumen, Atemäquivalent und O₂-Puls bei Belastung am Fahrrad-Ergometer vor und nach 50 mg Marsilid^R i. v. (Mittelwerte von 8 VP).



Fall III A.G., 50 J. - Blutdruckverhalten im Liegen (o—o) und Stehen (●----●) unter Behandlung mit Ro4-1038/3 (s. S. 120).



Fall IV M.T., 66 J. - Blutdruckverhalten im Liegen (o—o) und Stehen (●----●) unter Behandlung mit Ro4-1038/3 (s. S. 121).

IV.) Literaturverzeichnis

- 1) ABBOUD, F. M., J. W. ECKSTEIN and S. A. PEREDA,
Acute hemodynamic responses to intra-
venous and intraarterial Guanethidine,
Clin. Res. 9:2, 136 (1961)
- 2) ACEVES, J., P. PULIDO and R. MENDEZ
The comparative action of "Marsilid"
and its derivative "Tersavid" upon
the Cardiovascular System
Cardiologia (Karger, Basel/New York),
Vol. 37/Suppl. II, 29 (1960)
- 3) ALLMARK, M. G., F. C. LU, E. CARMICHAEL and A. LAVALLEE,
Some pharmacological observations on
Isoniazid and Iproniazid.
Amer. Rev. of Tuberculosis, 68, 199 (1953)
- 4) AHLQUIST, R. P., A study of the adrenotropic receptors.
Amer. J. Physiol. 153, 586 (1948)
- 5) ARNOLD, O. H., Die Therapie der malignen Hypertonie.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisf.-forschg.
28, Tgg., 197 (1962)
- 6) ARNOLD, O. H., Diskussionsbemerkung.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisf.-forschg.
28. Tgg., 308 (1962)
- 7) ARNOLD, O. H., Alpha-methyl-Dopa, Wirkung und Neben-
wirkung bei der Therapie des arteri-
ellen Hochdrucks.
Dtsch. Med. Wschr. 87, 2288 (1962)
- 8) ARNOLD, O. H., Die Bedeutung des Alpha-methyl-Dopa
für die Behandlung der chronischen
Hypertonie.
Dtsch. Med. Wschr. 87, 844 (1962)
- 9) ARNOLD, O. H., Akute Infektionskrankheiten und Hoch-
druck,
G. Thieme, Stuttgart 1949
- 10) ARNOLD, O. H. und K. KAISER, Die Behandlung schwerer
Formen von arterieller Hypertonie mit
Guanethidin.
Dtsch. Med. Wschr. 85, 1236 (1960)

- 11) ARNOLD, O. H. und K. D. BOCK,
Neuere Ergebnisse über die medikamentöse
Behandlung der arteriellen Hypertonie.
Dtsch. med. Wschr. 78, 565 ff. und 879 ff.
(1953)
- 12) ARMSTRONG, M. D. and A. McMILLAN,
Identification of a major urinary
metabolite of norepinephrine.
Fed. proc. 16, 146 (1957)
- 13) ASSALI, N. S. and K. DASGUPTA,
Hypotensive Effects of Iproniazid and
Carboxazid.
J. Amer. Med. Ass. 173, 1549 (1960)
- 14) AXELROD, J., The fate of Adrenaline and Noradrenaline,
A Ciba Found. Sympos. on Adrenergic
Mechanisms, S. 28 (1960)
J. & A. Churchill, Ltd., London
- 15) AXELROD, J., Discussion of the Paper of D. G. Friend
et al.
J. Clin. & Exp. Psychopath. Vol. 19/Suppl.
I, 68 (1958)
- 16) AXELROD, J., G. HERTTING and R. W. PATRICK,
Inhibition of H^3 -Norepinephrine Release
by Monoamine Oxydase Inhibitors.
J. Pharmacol. & Exp. Ther. 134, 325 (1961)
- 17) AXELROD, J., L. G. WITHBY and G. HERTTING,
Effect of psychotropic drugs on the
uptake of H^3 -Norepinephrine by tissues.
Science 133, 383 (1961)
- 18) AXELROD, J., and R. TOMCHICK,
Increased Rate of Metabolism of
Epinephrine and Norepinephrine by
Sympathomimetic Amines.
J. Pharmacol. & Exp. Ther. 130, 367 (1960)
- 19) AXELROD, J., H. WEIL-MALHERBE and R. TOMCHICK,
The physiological disposition of H^3 -
Epinephrine and its metabolite
metanephrine.
J. Pharmacol. & Exp. Ther. 127, 251 (1959)

- 20) AXELROD, J., J. K. INSCOE, S. SENOH and B. WITKOP ,
O-methylation, the principal pathway
for the metabolism of epinephrine and
norepinephrine in the rat.
Biochim. et Biophys. Acta 27, 210 (1958)
- 21) BACQ, Z. M., Rôle physiologique de la métanéphrine et
de la normétanéphrine. Comptes-rendus
hebdomadaires des séances de l'Académie
des Sciences, Paris, 249, 2398 (1959)
- 22) BACQ, Z. M., Diskussionsbeitrag, in:
A Ciba Found. Sympos. on Adrenergic
Mechanisms, S. 57
J. & A. Churchill Ltd./London (1960)
- 23) BÄCHTOLD, M. und A. PLETSCHER,
Abschwächung der Nor-Adrenalinwirkung
auf die isolierte Aorta bei Hemmung der
Monoaminoxidase.
Experientia XV, 263 (1959)
- 24) BÄCHTOLD, H. und A. PLETSCHER,
Einfluß von Isonikotinsäurehydrazinen
auf den Verlauf der Körpertemperatur
nach Reserpin, Monoaminen und Chlor-
promazin.
Experientia XIII, 163 (1957)
- 25) BALZER, H. und P. HOLTZ,
Beeinflussung der Wirkung biogener Amine
durch Hemmung der Aminoxydase.
Arch. Exp. Path. & Pharmacol. 227, 547
(1956)
- 26) BARTORELLI, C., Diskussionsbeitrag.
Ess. Hyp., Internat. Sympos. Bern (1960),
S. 327
- 27) BAUGH, J. E., Clinical and Laboratory Study of
Trichlormethiazide and Reserpine in
52 Patients with Hypertension.
Angiology, 14, 34 (1963)
- 28) BAYER, O. und H. H. WOLTER,
Zeitgemäße Probleme der Hochdrucktherapie
Med. Klinik 57, 781 (1962)

- 29) BEAVERS, R. W. and W. P. BLACKMORE,
Effect of Chlorothiazide on Vascular
Reactivity.
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 98, 133
(1958)
- 30) BECHGAARD, P., The natural history of benign Hyper-
tension and the effect of modern treatment.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisla-forschg. 28,
160 (1962)
- 31) BEIN, H. J., Zur Pharmakologie des Reserpin, eines
neuen Alkaloids aus Rauwolfia Serpentina
Benth. (2. Mitteilung über Reserpin).
Experientia IX, 107 (1953)
- 32) BEIN, H. J., F. GROSS, J. TRIPOD und R. MEIER,
Experimentelle Untersuchungen über
"Serpasil" (Reserpin), ein neues, sehr
wirksames Rauwolfia-Alkaloid mit neuar-
tiger zentraler Wirkung.
Schweiz. med. Wschr. 83, 1007 (1953)
- 33) BEIN, H. J., F. GROSS, J. TRIPOD und R. MEIER,
Experimentelle Untersuchungen über die
Kreislaufwirkung der blutdrucksenkenden
Hydrazinophthalazinderivate Aprésolin
und Nepresol.
Schweiz. Med. Wschr. 83, 336 (1953)
- 34) BEIN, H. J. und R. MEIER,
Pharmakologische Untersuchungen über
Pendiomid, eine neuartige Substanz mit
ganglienblockierender Wirkung.
Schweiz. Med. Wschr. 81, 446 (1951)
- 35) BEIN, H. J. und R. MEIER,
Zur Pharmakologie des N,N,N',N'-3-
Pentamethyl-N,N'-diäthyl-3-azapentan-
1,5-diammonium-dibromid (CIBA-9295),
einer ganglionär hemmenden Substanz.
Experientia VI, 351 (1950)
- 36) BENAİM, S. and M. F. DIXON,
Jaundice associated with administration
of Iproniazid.
Brit. Med. J. 2, 1068 (1958)

- 37) BERGLUND, H., Sympathicuschirurgie und Hypertension.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.-forsch.,
15. Tagung (1949), S. 186
- 38) BERNHEIMER, H. und O. HORNYKIEWICZ,
Monoaminoxydasehemmer und Dopamin-Nor-
adrenalin- und 5-Hydroxytryptamin-Stoff-
wechsel im Gehirn Parkinson-kranker
Menschen.
Arch. Exp. Path. & Pharmakol. 245, 52
(1963)
- 39) BERNSMEIER, A. und U. GOTTSTEIN,
Der Schlaganfall. Kardiale und hämodyna-
mische Faktoren als Ursache der inter-
mittierenden cerebralen Ischaemie.
Der Internist, 2, 55 (1963)
- 40) BERNSMEIER, A., H. ESSER und W. LORENZ,
Klinisch-experimentelle und therapeuti-
sche Beobachtungen mit Pendiomid, einer
neuen ganglienblockierenden Substanz.
Schweiz. Med. Wschr. 81, 452 (1951)
- 41) BERTLER, A., A. CARLSSON, M. LINDQUIST and T. MAGNUSSON,
On the Catecholamine Levels in Blood
Plasma after Stimulation of the Sympatho-
adrenal System.
Experientia, XIV, 184 (1958)
- 42) BERTLER, A., A. CARLSSON and E. ROSENGREN,
Release by Reserpine of Catechol Amines
from Rabbit's Hearts.
Naturwissenschaften 43, 521 (1956)
- 43) BETZIEN, G. und G. STEINORTH,
Bericht über die klinische Prüfung eines
Antihypertonikums.
Med. Klinik, 56, 634 (1961)
- 44) BICKEL, G., Thérapeutique de l'hypertension.
Schweiz. Med. Wschr. 92, 1047 (1962)
- 45) BIEHL, J. P. and J. H. SKLAVLEM,
Toxicity of Isoniazid.
Amer. Rev. of Tuberculosis, 68, 296 (1953)

- 46) BIRKE, G., H. DUNER, U. S. v. EULER and I. O. PLANTIN,
Studies on the adrenocortical, adreno-
medullary and adrenergic nerve activity
in essential hypertension.
Ztschr. f. Vit., Hormon- und Ferment-
forschg., 9, 41 (1958)
- 47) BIRON, P., M. CHRETIEN, E. KOIW and J. GENEST,
Effects of angiotensine infusions on
aldosterone and electrolyte excretion
in normal subjects and patients with
hypertension and adrenocortical disorders.
Brit. Med. J. I, 1569 (1962)
- 48) BISSON, G. M. und E. MUSCHOLL,
Die Beziehung zwischen der Konzentration
von Guanethidin im Rattenherzen und dem
Noradrenalin Gehalt.
Arch. Exp. Path. & Pharmacol. 245, 98
(1963)
- 49) BLAQUIER, P. and S. W. HOOBLER,
Effect of the addition of hydralazine or
Chlorothiazide to ganglionic blocking
agents in the treatment of severe
hypertension.
Amer. J. Med. Sci. 238, 741 (1959)
- 50) BLUMBERG, A., U. C. DUBACH, W. KREIS und H. R. MÜLLER,
Klinische und biochemische Untersuchungen
beim Carcinoidsyndrom.
Dtsch. Med. Wschr. 87, 921 (1962)
- 51) BOCK, K. D., Fehler und Gefahren bei der Hochdruck-
behandlung.
Dtsch. Med. Wschr. 88, 836 (1963)
- 52) BOCK, K. D., Der heutige Stand der Therapie der essen-
tiellen Hypertonie.
Münch. Med. Wschr. 104, 1262 (1962)
- 53) BÖGER, A. und K. WEZLER,
Die Einteilung der verschiedenen Hoch-
druckformen nach kreislaufmechanischen
Gesichtspunkten.
Klin. Wschr. 12, 401 (1939)

- 54) BORHANI, N. O., Chlorothiazide and Hydrochlorothiazide:
a comparative study of their hypotensive,
saluretic and hyperuricemic action.
Ann. Int. Med. 53, 342 (1960)
- 55) BRACHARZ, H., H. LAAS und G. BETZIEN,
Über die Wirkung von Aldosteron-Anta-
gonisten auf den erhöhten Blutdruck.
Med. Welt 6, 233 (1962)
- 56) BREITENBACH, B. und K. SOLTH,
Hypertoniebehandlung mit Recipin^R
Med. Klinik 57, 1904 (1962)
- 57) BREST, A. N. and J. H. MOYER,
Enzyme Inhibitors in the Treatment of
Hypertension (Abstract)
Circulation 22, 728 (1960)
- 58) BRODIE, B. B., K. F. FINGER, F. B. ORLANDS, G. P. QUINN
and F. SULSER,
Evidence that tranquilizing action of
Reserpine is associated with change in
brain serotonin and not in brain
norepinephrine (Effects of Reserpine,
Raunescine, Benzoquinolizines, Dimethyl-
aminobenzylmethylreserpate (SU 5171) and
Stress).
J. Pharmacol. & Exp. Ther. 129, 250 (1960)
- 59) BRODIE, B. B., J. S. OLIN, R. G. KUNTZMANN and P. A.
Shore,
Possible Interrelationship between
Release of Brain Norepinephrine and Sero-
tonine by Reserpine.
Science, 125, 1293 (1957)
- 60) BRODIE, B. B., A. PLETSCHER and P. A. SHORE,
Evidence that Serotonin has a Role in
Brain Function.
Science, 122, 968 (1955)
- 61) BROMMER, W. und E. MAIDHOF,
Behandlung der Hypertonie mit einem neuen
Saluretikum,
Med. Klinik 56, 64 (1961)

- 62) BROWN, G. L. and J. S. GILLESPIE,
The output of sympathetic transmitter
from the spleen of the cat.
J. Physiol. (London) 138, 81 (1957)
- 63) BUCHER, H. W., Neuere Erfahrungen über die Langzeit-
behandlung mit Guanethidin und dessen
Kombination mit Cyclopenthiazid.
Schweiz. Med. Wschr. 91, 914 (1961)
- 64) BÜCHNER, F., Spezielle Pathologie.
Urban & Schwarzenberg, 1956, S. 81 ff.
und 97 ff.
- 65) BURCH, G. E., Hypertension and Arteriosclerosis.
Amer. J. Cardiol. 60, 163 (1960)
- 66a) BURN, J. H., Tyramine and other Amines as Noradrenaline-
releasing Substances. A Ciba Found.
Sympos. on Adrenergic Mechanisms.
J. & A. Churchill Ltd. (London), S. 326
(1960)
- 66b) BURN, J. H., The Enzyme at sympathetic Nerve Endings.
Brit. Med. J. I, 784 (1952)
- 67a) BURN, J. M. and M. J. RAND,
The cause of the supersensitivity of
smooth muscle to noradrenaline after
sympathetic degeneration.
J. Physiol. (London) 147, 135 (1959)
- 67b) BURN, J. M. and M. J. RAND,
The action of sympathomimetic amines in
animals treated with reserpine.
J. Physiol. (London) 144, 314 (1958)
- 68) BURN, H. J. and M. L. TAINTER,
An Analysis of the Effect of Cocaine
on the actions of Adrenaline and Tyramine.
Brit. J. Physiol. 71, 169 (1931)
- 69) CAHN, J. et M. HEROLD,
Recherches préliminaires sur les effets
pharmacologiques et biochimiques des
inhibiteurs de la mono-amine-oxydase sur
le coeur.
Cardiologia, Vol. 37/Suppl. II, 52 (1960)

- 70) CAMANNI, F., O. LOSANA and G. M. MOLINATTI,
Selective Depletion of Nor-Adrenaline
in the Adrenal Medulla of the Rat after
Administration of Reserpine (Histo-
chemical Research).
Experientia XIV, 199 (1958)
- 71) CAMPBELL, A. J. M., J. G. GRAHAM and R. D. H. MAXWELL,
Treatment of Hypertension by oral
Methonium Compounds.
Brit. Med. J. I, 251 (1952)
- 72) CANNON, P., WHITLOCK, R. T., MORRIS, R. C., ANGERS, M.
and J. H. LARAGH,
Effect of Alpha-methyl-Dopa in Severe
and Malignant Hypertension.
J. Amer. Med. Ass. 179, 673 (1962)
- 73) CARLIER, J., L. HUMBLET et J. MAUHIN,
La Guanéthidine (CIBA-SU-5864). Hypotenseur
nouveau à action sympathoplégique.
Rev. Méd. de Liège. XVI, 569 (1961)
- 74) CASS, R., R. KUNTZMAN and B. B. BRODIE,
Norepinephrine Depletion as a Possible
Mechanism of Action of Guanethidine
(SU-5864), a New Hypotensive Agent.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 103, 871 (1960)
- 75) CESARMAN, T., Iproniazid in cardiovascular Therapy,
with special reference to its action in
Angina pectoris and Blood pressure.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 80/3, 988 (1959)
- 76a) CESARMAN, T., Marsilid in the Treatment of Angina
pectoris.
J. Clin. & Exp. Psychopath. 19/Supp. I,
169 (1958)
- 76b) CESARMAN, T., Diskussionsbemerkung.
J. Clin. & Exp. Psychopath. 19/Supp. I,
S. 168.
- 77) CESARMAN, T., Serendipitia y angina de pecho. Informe
preliminar sobre un halazgo terapéutico.
Arch. Inst. Cardiol. Méx. 27, 563 (1957)
ref. in Circulation 18, 455 (1958)

- 78) COMMITTEE for the Standarization of Blood pressure readings of the Amer. Heart Ass. and Committee for the Standarization of Blood pressure readings of the Cardiac Soc. of Gr. Britain and Ireland. Standard Method for Taking and Recording Blood Pressure Readings. J. Amer. Med. Ass. 113, 294 (1939)
- 79) O'CONNOR, J. B., K. S. HOWLETT jr. and R. R. WAGNER, Side effects accompanying use of iproniazid. Amer. Rev. Tuberculosis 68, 270 (1953)
- 80) CORNE, S. J. and J. D. P. GRAHAM, The effect of inhibition of amine oxydase in vivo on administered adrenaline, noradrenaline, tyramine and serotonine. J. Physiol. (London) 135, 339 (1957)
- 81) COTTIER, P., F. REUBI und E. DUPASQUIER, Die Wirkung von Guanethidin auf den Hochdruck und die Nierenfunktion bei klinischer und ambulanter Behandlung. Dtsch. Med. Wschr. 85, 1263 (1960)
- 82) COTTIER, P., A. F. MULLER und A. SCHMID, Natriurese und Aldosteronausscheidung bei essentieller Hypertonie. Schweiz. Med. Wschr. 89, 376 (1959)
- 83) CRISP, A. H., P. HAYS and A. CARTER, Three amine-oxydase inhibitor drugs in the treatment of depression. Relative value and toxic effects. Lancet I, 17 (1961)
- 84) CROUT, J. R., C. R. CREVELING and S. UDENFRIEND, Norepinephrine Metabolism in Rat Brain and Heart. J. Pharmacol. & Exp. Ther. 132, 269 (1961)
- 85) CROUT, J. R., J. J. PISANO and A. SJOERDSMA, Urinary Excretion of catecholamines and their metabolites in pheochromocytoma. Amer. Heart J. 61, 375 (1961)

- 86) CUBBIN, Mo. J. W., J. H. GREEN and J. H. PAGE,
Baroreceptor Function in Chronic Renal
Hypertension.
Circulation Res. 4, 205 (1956)
- 87) DAHL, L. K., Der mögliche Einfluß der Salzzufuhr auf
die Entwicklung der essentiellen Hyper-
tonie.
Ess. Hyp., Internat. Sympos./Bern 1960,
S. 61
- 88) DAVEY, M. J., J. B. FARMER and H. REINERT,
The cardiovascular effects of Monoamine
Oxydase Inhibitors.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. forschg. 28,
304 (1962)
- 89) DAVISON, A. N., A. W. LESSIN and M. W. PARKES,
The Antagonism of Reserpine Hypothermia
by Iproniazid.
Experientia XIII, 328 (1957)
- 90) DELAY, J. and J. F. BUISSON,
Psychic action of Isoniazid in the
treatment of depressive states.
J. Clin. & Exp. Psychopath. Vol. 19/Suppl.
I, 51 (1958)
- 91) DENGLE, H., Aufnahme und Stoffwechsel von Tritium-
markiertem Noradrenalin.
4. Freiburger Colloquium über Kreislauf-
messungen (1963) im Druck
- 92) DENGLE, H. J., Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus
des alpha-Methyl-Dopa.
Symposion "Therapie des Bluthochdrucks",
Freiburg 1963 (im Druck)
- 93) DENGLE, H. J. und E. O. TITUS,
Die Aufnahme von H^3 -Noradrenalin in Ge-
websschnitte und deren Beeinflussung
durch Pharmaka.
Arch. Exp. Path. & Pharmacol. 241, 523.
(1961)

- 94) DENGLE, H. J. und G. REICHEL,
Hemmung der Dopadecarboxylase durch Alpha-methyl-dopa in vivo.
Arch. exp. Path. & Pharmacol. 234, 275 (1958)
- 95) DEROT, M., J. GUEDON, G. TCHOBRONTSKY et M. LEGRAIN,
Les hypertension artérielles avec hypokaliémie.
Presse méd. 70, 4 (1962)
- 96) DERRICK, J. R. and K. R. T. TYSON,
The surgical significance of aberrant renal arteries in relation to systemic hypertension.
Circulation 24, 1192 (1961)
- 97) DIGHERO, J., J. HAZAN, C. V. AGUIRRE and J. RUDOLF,
Clinical trials of some Iproniazid Derivates in Angina pectoris.
Cardiologia, Vol. 37/Suppl. II, 157 (1960)
- 98) DOLIVO, M., Agents pharmacodynamiques contre l'hypertension.
Schweiz. Med. Wschr. 92, 1055 (1962)
- 99) DONTENWILL, W., Hypertonie, Adipositas und Arteriosklerose.
Dtsch. Med. Wschr. 86, 1128 (1962)
- 100) DÖRING, H. und R. LODDENKÄMPER,
Statistische Untersuchungen über den Herzinfarkt.
Z. Kreisl. forschg. 51, 401 (1962)
- 101) DOYLE, A. E. and J. R. E. FRAZER,
Essential hypertension and inheritance of vascular reactivity.
Lancet II, 509 (1961)
- 102) DUNSMORE, R. A., L. D. DUNSMORE, A. GOLDMAN, M. ELIAS and R. S. WARNER,
Treatment of ambulatory hypertensive patients with trimethidinium methosulfate.
Amer. J. Med. Sci. 236, 483 (1958)

- 103) EGGERS, P., K. VOGELBERG und E. ZYLMANN,
Klinische Studie an 570 Herzinfarkten.
Munch. Med. Wschr. 104, 2388 (1962)
- 104) ELTHERINGTON, L. G. and A. HORITA,
Some pharmacological actions of Beta-
phenylisopropyl-hydrazine (PIH)
J. Pharmacol. & Exp. Ther. 128, 7 (1960)
- 105) ENESCU, V., M. GEORGESCU und S. TEODORINI,
Die Beziehungen zwischen den systemischen
hämodynamischen Störungen und den kli-
nischen Verlaufsstadien der Hochdruck-
krankheit.
Z. f. Kreisl. forschg. 50, 987 (1961)
- 106) ERSPAMER, V. and C. CICERI,
Action of Reserpine on the 5-Hydroxytryp-
tamine (Enteramine) Biosynthesis and
Metabolism in Dogs and Rats.
Experientia XIII, 87 (1957)
- 107) ERSPAMER, V., Observations on the 5-Hydroxytryptamine
(Enteramine) Release caused by Reserpine
in the Rat.
Experientia XII, 63 (1956)
- 108) ESSELIER, A. F., W. LÜSCHER und L. MORANDI,
Hydrazinophthalazine bei Hypertension,
Schweiz. Med. Wschr. 83, 340 (1953)
- 109) ESTLER, C. J., Untersuchungen über die Wirkung von
Iproniazid auf einige Funktionen und
Metaboliten des Gehirns weißer Mäuse und
über die Modifizierung der Reserpinwirkung
durch Iproniazid.
Med. Exp. 7, 335 (1962)
- 110) v. EULER, U. S., Noradrenaline (Arterenol), adrenal
medullary hormone and chemical transmitter
of adrenergic nerves.
Ergebn. Physiol. Biol. Chem. und Exp.
Pharmakol. 46, 261 (1950)
- 111) v. EULER, U. S., A specific sympathomimetic Ergone in
adrenergic nerve fibres (Sympathin) and
its relations to Adrenaline and Nor-
Adrenaline.
Acta physiol. Scand. 12, 73 (1946)

- 112) v. EULER, U. S., R. LUFT and T. SUNDIN,
The urinary excretion of Noradrenaline
and Adrenaline in healthy subjects during
Recumbency and Standing.
Acta physiol. Scand. 34, 169 (1955)
- 113) v. EULER, U. S., S. HELLNER-BJÖRKMAN and J. ORWEN,
Diurnal variations in the excretion of free
and conjugated Noradrenaline and
Adrenaline in Urine from healthy subjects.
Acta physiol. scand. 33/Supp. 118, 10
(1955)
- 114) v. EULER, U. S. and C. G. SCHMITTERLÖW,
Sympathomimetic activity in extract of
normal human und bovin blood.
Acta physiol. scand. 13, 1 (1947)
- 115) v. EULER, U. S. and B. ZETTERSTRÖM,
The Role of Amine oxydase in the
inactivation of Catecholamines injected
in man.
Acta physiol. scand. 33/Suppl. 118, 26
(1955)
- 116) EVARTS, E. V., L. GILLESPIE jr., T. C. FLEMING and
A. SJOERDSMA,
Relative Lack of Pharmacologic Action of
3-Methoxy-Analogue of Norepinephrine.
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 98, 74 (1958)
- 117) FAHRENKAMP, K., Die psychophysischen Wechselwirkungen
bei den Hypertonieerkrankungen.
Stuttgart - Berlin 1926
- 118) FATHERREE, T.J. and HINES, E. A.,
The Blood Pressure Response to Epinephrine
administered intravenously to subjects
with normal Blood Pressure and to patients
with essential Hypertension.
Amer. Heart J. 16, 66 (1938).
- 119) FEINDT, M., Hochdruckbehandlung mit einem neuen
Antihypertonioum.
Med. Welt. N. 35, 1849 (1962)

- 120) FELLINGER, K., GRABNER, J. und KRYGICZ, H.,
Vorläufiger Bericht über die klinische
Wirksamkeit von 1-Alpha-Methyl-Dopa
(Aldomet) in der Behandlung der Hyper-
tonie.
Wien Z. f. Inn. Med. 42, 38 (1961)
- 121) FEVERS, J., Die Wirkung eines neuen Antidepressivums
auf die Symptomatik und den Verlauf de-
pressiver Zustandsbilder.
Med. Klinik 56, 145 (1961)
- 122) FISHER, E. R., Correlation of juxtaglomerular
granulation, pressor activity and
enzymes of macula densa in experimental
hypertension.
Lab. Invest. 10, 707 (1961)
- 123) FISHER, J. D. W. and M. F. OLIVER,
Iproniazid Jaundice.
Brit. Med. J. 2, 1225 (1958)
- 124) FLECKENSTEIN, A., Über die Bedeutung der Elektrolyt-
therapie in der Praxis.
Therapiewoche 4, 333 (1954)
- 125) FLECKENSTEIN, A., Über Neuro-Sympathicomimetika.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 59, 17 (1953)
- 126) FLECKENSTEIN, A. and J. H. BURN,
The Effect of denervation on the action
of sympathomimetic amines on the
nictitating membrane.
Brit. J. Pharmacol. 8, 69 (1953)
- 127) FLECKENSTEIN, A. und H. BASS,
Zum Mechanismus der Wirkungsverstärkung
und Wirkungsabschwächung sympathomimeti-
scher Amine durch Cocaïn und andere
Pharmaka. - I. Mitteilung: Die Sensi-
bilisierung der Katzensnickhaut für
Sympathomimetika der Brenzkatechinreihe.
Arch. exp. Path. & Pharmacol. 220, 143
(1953)

- 128) FLECKENSTEIN, A. und D. STÖCKLE,
Zum Mechanismus der Wirkungsverstärkung
und Wirkungsabschwächung sympathomime-
tischer Amine durch Cocain und andere
Pharmaka. II. Mitteilung: Die Hemmung
der Neurosympathomimetika durch Cocain.
Arch. Exp. Path. & Pharmacol. 224, 401
(1955)
- 129) FRIEDMAN, S. M., J. D. JAMIESON and C. L. FRIEDMAN,
Sodium Gradient, smooth muscle tone and
blood pressure regulation.
Circulat. Res. 7, 44 (1959)
- 130a) FRIEND, D. G., Diskussionsbemerkung.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 80/3, 978 (1959)
- 130b) FRIEND, D. G., M. S. ZILELI, J. T. HAMLIN and F. W.
REUTTER,
The Effect of Iproniazid on the
Inactivation of Norepinephrine in the
Human.
J. Clin. & Exp. Psychopath. Vol. IX/Suppl.
I, 61 (1958)
- 131) FRITZ, K. W., P. BÖHM und H. F. FRANKEN,
Primärer Aldosteronismus und Nierenar-
terienstenose.
Dtsch. Med. Wschr. 88, 950 (1963)
- 132) FRÖHLICH, A. und O. LOEWI,
Über eine Steigerung der Adrenalinempfind-
lichkeit durch Cocain.
Arch. Exp. Path. & Pharmacol. 62, 159
(1910)
- 133) FURCHGOTT, R. F., P. WEINSTEIN, H. HUEBL, P. BOZORG-
MEHRI and R. MENSENDIEK,
Effect of inhibition of monoamine oxydase
on response of rabbit aortic strips to
sympathomimetic amines.
Fred. Proc. 14, 341 (1955)

- 134) GAES, J., G. GRABNER und R. HÖFER,
Der Einfluß von Guanethidin auf die
Leberdurchblutung.
Wien, Z. Inn. Med. 42, 34 (1961)
- 135) GALSKOV, A., E. CLAUSEN, T. HILDEN and A. R. KROGSGAARD,
Guanethidine in the Ambulatory Treatment
of Arterial Hypertension.
Acta Med. Scand. 170, 31 (1961)
- 136) GARRET, J. and C. SOUSA,
Effects of Guanethidine on Smooth Muscles.
Arzneimittelforschg. 13, 123 (1963)
- 137) GAUROT, P. O., E. ROSENGREN and C. G. GOTTFRIES,
Effect of Iproniazid on Monoamines and
Monoamine Oxydase in Human Brain.
Experientia XVIII, 260 (1962)
- 138) GENEST, J., Diskussionsbemerkung.
Essent. Hypertonie, Internat. Sympos.,
S. 321, Bern (1960)
- 139) GENEST, J., P. BIRON, E. KOIW, W. NOVACZINSKI, R.
BOUCHER and M. CHRETIEN,
Studies of the Pathogenesis of Human
Hypertension. The Adrenal Cortex and
Renal Pressor Mechanism.
Ann. Int. Med. 55, 12 (1961)
- 140) GERBAUX, A. et J. LENEGRÉ, Traitement comparé de
l'angine de poitrine par l'Iproniazide
et le Tersavid (Ro 4 - 1634).
Cardiologia 37/Suppl. 2, 165 (1960)
- 141) GERTNER, S. B., The Effects of Monoamine Oxydase
Inhibitors on Ganglionic Transmission.
J. Pharmacol. & Exp. Ther. 131, 223 (1961)
- 142) GERTNER, S. B., M. K. PAASONEN and N. J. GIARMAN,
Studies concerning the presence of 5-
hydroxy-tryptamine (Serotonin) in the
perfusate from the superior cervical
ganglion.
J. Pharmacol. & Exp. Ther. 127, 268
(1959)

- 143) GESSLER, U., Intra- und extrazelluläre Elektrolyt-
veränderungen bei essentieller Hyper-
tonie vor und nach Behandlung.
Z. Kreisl. forschg. 51, 177 (1962)
- 144) GEY, K. F. and A. PLETSCHER,
Increase of Pyruvic and Lactic Acid in
Rat Blood by Inhibitors of Monoamine
Oxydase.
Experientia XVII, 25 (1961)
- 145) GEY, K. F. and A. PLETSCHER,
Post mortem increase of 5-Hydroxytrypt-
amine in Rat Brain after 5-Hydroxy-
tryptophan Administration.
Experientia XVI, 372 (1960)
- 146) GEYER, H. W., The Administration of Marsilid to
Patients with Depressive Reactions and
with various Degrees of Agitation.
J. Clin. & Exp. Psychopath., Vol. 19/Suppl.
I, 86 (1958)
- 147) GIFFORD, R. W. jr., V. R. MATTOX, A. L. ORVIS, D. R.
MATTHIESON and H. L. MASON,
Effect of Thiazide Diuretics on Plasma
volume, Body Electrolytes and Excretion
of Aldosterone of Hypertensive Patients
(Abstract).
Circulation 22, 755 (1960)
- 148) GILLESPIE, L. jr., Diskussionsbemerkung.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 80/3, 954 (1959)
- 149) GILLESPIE, L. jr., J. A. OATES, J. R. CROUT and A.
SJOERDSMA,
Further Clinical Evaluation of Alpha-
methyl-Dopa (Abstract).
Circulation 24, 940 (1961)
- 150) GILLESPIE, L. Jr., L. L. TERRY and A. SJOERDSMA,
The Application of a monoamine oxydase
inhibitor, 1-phenyl-2-hydrazinopropane
(J B 516), to treatment of primary
hypertension.
Amer. Heart J. 58, 1 (1959)

- 151) GILLESPIE, L. jr., L. L. TERRY and A. SJOERDSMA,
New antihypertensive Drug, 1-phenyl-2-hydra-
zinopropane (Abstract).
Circulation 18, 724 (1958)
- 152) GILLIAR, E., M. HAIDACHER und H. BIEBL,
Klinische Erfahrungen mit Hygroton,
einem Langzeitdiuretikum und Antihyper-
tensivum.
Dtsch. Med. J. 13, 88 (1962)
- 153) GILLMANN, H., Die Bedeutung der Lebensversicherungs-
medizin für die Kardiologie.
Z. Kreisla. forschg. 51, 194 (1962)
- 154) GINSBURG, J. and A. F. COBBOLD,
Effects of Adrenaline, Noradrenaline and
Isopropylnoradrenaline in Man. A Ciba
Found. Sympos. on Adrenergic Mechanisms.
J. & A. Churchill/London (1960), S. 173.
- 155) GOLDBERG, L. J. and A. SJOERDSMA,
Effects of several monoamine oxydase
inhibitors on the cardiovascular actions
of naturally occurring amines in the dog.
J. Pharmacol. & Exp. Ther. 127, 212 (1959)
- 156) GOLDENBERG, M., K. L. PINES, E. F. BALDWIN, D. C. GREEN
and C. E. ROTH,
The hemodynamic response of man to
norepinephrine and epinephrine and its
relations to the problem of hypertension.
Amer. J. Med. 5, 792 (1948)
- 157) GOLDMAN, D., Marsilid for Hospital Psychiatrie..
J. Clin. & Exp. Psychopath., Vol. 19/Suppl.
1, 80 (1958)
- 158) GOLDSTEIN, M., A. J. FRIEDHOFF, S. B. WORTIS and S. B.
GERTNER,
The Differences in the Accumulation and
Metabolism of Catecholamines in Heart
and Liver.
Experientia XVI, 369 (1960)

- 159) GOODALL, Mc. C. and M. BOGDONOFF,
Essential hypertension with an elevated
noradrenaline excretion.
Amer. Heart J. 61, 640 (1961)
- 160) GOODALL, Mc. C., N. KIRSHNER and L. ROSEN,
Metabolism of noradrenaline in the human.
J. Clin. Invest. 38, 707 (1959)
- 161) GORDON, D. B. and A. NOQUEIRA,
Increased Vascular Reactivity in Experimental Hypertension.
Circulation Res. 10, 269 (1962)
- 162) GREEN, H. and R. W. ERICKSON,
Effect of trans-2-phenylcyclopropylamine
upon Norepinephrine Concentration and
Monoamine Oxydase Activity in Rat Brain.
J. Pharmacol. & Exp. Ther. 129, 237 (1960)
- 163) GREEN, H. and J. L. SAWYER,
Intracellular Distribution of Nor-
Epinephrine in the Rat Brain. i. Effect
of Reserpine and the monoamine Oxydase
Inhibitors, Trans-2-Phenylcyclopropyl-
amine and 1-Isonicotinyl-2-isopropyl-
Hydrazine.
J. Pharmacol. & Exp. Ther. 129, 243 (1960)
- 164) GREENBLATT, I. J. and A. KAHN,
Clinical toxicity studies of a monoamine
oxydase inhibitor.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 80/3, 947 (1959)
- 165) GRIESEMER, E. C., J. BARSKY, C. A. DRAGSTEDT, J. A.
WELLS and E. A. ZELLER,
Potentiating Effect of Iproniazid on the
Pharmacological Action of Sympathomimetic
Amines.
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 84, 699 (1953)
- 166) GRIESEMER, E. C., C. A. DRAGSTEDT, J. A. WELLS and
E. A. ZELLER,
Adrenergic Blockade by Iproniazid.
Experientia XI, 182 (1955)

- 167) GRIFFITH, G. C., The Importance of the monoamine
Oxydase Inhibitors in Cardiovascular
Disease.
Amer. J. Cardiol. 6, 1103 (1960)
- 168) GROSS, F., NNR.-Funktion und renale Pressormechanismen bei experimenteller Hypertonie.
Ess. Hyp., Internat. Sympos. Bern 1960,
S. 105
- 169) GROSS, F., Extrarenale Wirkungen von Aldosteron.
Dtsch. Med. Wschr. 87, 1989 (1962)
- 170) GROSS, F., Hormonale Faktoren bei der essentiellen
Hypertonie.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. Forschg. 28,
11 (1962)
- 171) GROSS, F. und P. LICHTLEN,
Verstärkung der pressorischen Wirkung von
Renin, drucksteigernden Peptiden und
adrenergischen Wirkstoffen nach Nephrektomie und bei Überdosierung von Cortexon
und Kochsalz an der Ratte.
Arch. Exp. Path. & Pharmakol. 233, 323
(1958)
- 172) GROSS, F. und H. SCHMIDT,
Natrium- und Kaliumgehalt von Plasma
und Geweben beim Cortexon-Hochdruck.
Arch. Exp. Path. & Pharmakol. 233, 311
(1958)
- 173) GROSS, F., J. TRIPOD und R. MEIER,
Regitin (Präparat C 7337), ein neues
Imidazolin-Derivat mit spezifischer
sympathicolytischer Wirkung.
Schweiz. Med. Wschr. 81, 352 (1951)
- 174) GROSS, F., J. DRUEY und R. MEIER,
Eine neue Gruppe blutdrucksenkender Substanzen von besonderem Wirkungscharakter.
Experientia VI, 19 (1950)
- 175) GROTERJAHN, K., Ein Beitrag zur gegenwärtigen Hochdrucktherapie.
Med. Monatsschr. 15, 604 (1961)

- 176) HAGER, H., Untersuchung des Gehirnkreislaufes durch die Ophthalmo-Dynamographie.
Med. Welt 18, 995 (1963)
- 177) HALLWACHS, O., Renale Hypertension.
Münch. Med. Wschr. 105, 816 (1963)
- 178) HANTSCHMANN, L., Die Behandlung des Bluthochdrucks.
G. Thieme Verlag (Stuttgart) 1956
- 179) HARNES, J., The Effect of Marsilid on Blood Pressure in Hypertensive Patients.
J. Clin. & Exp. Psychopath., Vol. 19/
Suppl. 1, 152 (1958)
- 180) HARTENBACH, W., Gefahren und Irrwege der Nebennierenchirurgie.
Münch. Med. Wschr. 105, 773 (1963)
- 181) HAUSS, H. W. und H. LOSSE,
Zur Differentialtherapie der arteriellen Hypertonie.
Med. Welt Nr. 1, 5 (1961)
- 182) HAUSS, H. W. und G. SCHMITT,
Über vom Karotissinus des Menschen abgeleitete Elektroneurogramme mit Gedanken zur Pathogenese der arteriellen Blutdruckerkrankungen.
Z. Kreisl. forschg. 50, 218 (1961)
- 183) HEBERER, G., G. RAU, K. G. v. BUCH und H. GEHL,
Die chirurgische Behandlung der Coarctatio aortae (Aortenisthmusstenose) im höheren Lebensalter und bei zusätzlichen Herz- oder Gefäßanomalien.
Dtsch. Med. Wschr. 88, 773 (1963)
- 184) HEGE, H., Klinische Erfahrungen mit einer neuartigen, blutdrucksenkenden Substanz.
Med. Klinik 55, 793 (1960)
- 185) HEGGLIN, R., Differentialdiagnose innerer Krankheiten.
G. Thieme Verlag, Stuttgart (1961)
- 186) HEGGLIN, R., E. LÜTHY, U. ISLER und G. FORSTER,
Stoffwechseluntersuchungen bei mit Terasvid behandelten Angina-pectoris-Kranken.
Cardiologia, Vol. 37/Suppl. II, 230 (1960)

- 187) HEINECKER, R., K. E. ZIPP und H. W. LÖSCH,
Über das Kreislaufverhalten von Hypo-
und Hypertonikern bei Belastung mit
Kälte, Licht und Lärm.
Z. Kreisl. forschg. 51, 938 (1962)
- 188) HEINTZ, R., Klinik und Differentialdiagnose der
malignen Hypertonie.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. forschg. 28,
108 (1962)
- 189) HEINTZ, R. und D. RENNER,
Indikation und Ergebnisse moderner Unter-
suchungsmethoden bei Nierenkranken.
Med. Welt Nr. 16, 850 (1963)
- 190) HENSLE, L., Hypertonietherapie mit Serpasil, einem
Alkaloid der Rauwolfia serpentina.
Schweiz. Med. Wschr. 83, 1162 (1953)
- 191) HERKEN, H., Diuretika und tubuläre Funktionen der
Niere.
Dtsch. Med. Wschr. 86, 2091 (1961)
- 192) HERMANN, Béla, Beiträge zum Wirkungsmechanismus des
Marsilids (Iproniazid) bei der Angina
pectoris.
Z. Inn. Med. & Grenzgeb. 16, 901 (1961)
- 193) HERTTING, G. and J. AXELROD,
Fate of triated noradrenaline at the
sympathetic nerve endings.
Nature 192, 172 (1961)
- 194) HERTTING, G., J. AXELROD and L. G. WITHEY,
Effect of Drugs on the Uptake and Metabolism
of H³-Norepinephrine.
J. Pharmacol. & Exp. Ther. 134, 146 (1961)
- 195) HILDEN, T., Bretylium und Guanethidin. Klinische Er-
gebnisse.
Ess. Hyp., Internat. Sympos., S. 283,
Bern (1960)
- 196) HILDEN, T. and A. R. KROGSGAARD,
Low Serum Potassium Level in severe
Hypertension.
Amer. J. Med. Sci. 236, 487 (1958)

- 197) HILKER, R. R. J., P. S. RHOADS and C. E. BILLINGS,
Clinical use of hydralazine and hexamethonium in treatment of hypertension.
J. Amer. Med. Ass. 153, 5 (1953)
- 198) HOCHULI, E., Adrenalin- und Noradrenalinbestimmungen
im Blutplasma bei schweren Präeklampsien
und essentiellen Hypertonien.
Klin. Wschr. 37, 1196 (1959)
- 199) HODGE, J. V. and F. H. SMIRK,
Hypotensive action of Bfetylium Tosylate
(Darenthine).
Amer. Heart J. 60, 539 (1960)
- 200) HOFFMANN, G., Klinische Untersuchungen zur Herz- und
Kreislaufwirkung von "Monoaminoxidase"-
Hemmern.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. forschg. 28,
298 (1962)
- 201) HOHNLOSER, E., Hochdruckbehandlung und Serumelektrolyte.
Med. Welt Nr. 51, 2733 (1960)
- 202) HOLLANDER, W., A. V. CHOBANIAN and R. WILKINS,
The Use of Monoamine Oxidase Inhibitors
as Adjuncts in the treatment of Hyper-
tension and Angina Pectoris.
Amer. J. Cardiol. 6, 1136 (1960)
- 203) HOLTMEIER, H. J., Kochsalzarme Kost.
G. Thieme Verlag - Stuttgart (1960)
- 204) HOLTMEIER, H. J., Die Stellung der kochsalzarmen Kost
seit der Entwicklung moderner Diuretika
und Antihypertonika.
Ärztl. Mitteilungen 10/11, 554 u. 604
(1962)
- 205) HOLTMEIER, H. J., Die Bedeutung des Kochsalzes für die
Entstehung von Oedemen und für die Hyper-
tonie.
Dtsch. Arch. klin. Med. 204, 198 (1957)
- 206) HOLTMEIER, H. J., L. HEILMEYER und B. MAY,
Wirkung und Nebenwirkung bekannter Anti-
hypertonika.
Sympos. "Therapie des Bluthochdrucks",
Freiburg (1963) (im Druck)

- 207) HOLTZ, P., Pharmakologie des Alpha-methyl-Dopa.
Symposion "Therapie des Bluthochdrucks",
Freiburg 1963 (im Druck)
- 208) HOLTZ, P., Brenzkatechinamine und essentielle Hyper-
tonie.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. forschg. 28,
27 (1962)
- 209) HOLTZ, P., Moderne Antihypertensiva und die Grund-
sätze ihrer Anwendung.
Med. Welt Nr. 50, 2650 (1962)
- 210) HOLTZ, P., W. OSSWALD und K. STOCK,
Über die pharmakologische Wirksamkeit
von 3-o-methyladrenalin und 3-o-methyl-
noradrenalin und ihre Beeinflussung durch
Cocain.
Arch. Exp. Path. & Pharmakol. 239, 1
(1960)
- 211) HOLTZ, P., H. BALZER und E. WESTERMANN,
Die Beeinflussung der Reserpinwirkung auf
das Nebennierenmark durch Hemmung der
Monoaminoxidase.
Arch. Exp. Path. & Pharmakol. 231, 361
(1957)
- 212) HOLTZ, P. und E. WESTERMANN,
Über die Dopadecarboxylase und Histidin-
decarboxylase des Nervengewebes.
Arch. Exp. Path. & Pharmakol. 227, 538
(1956)
- 213) HOLTZ, P., K. CREDNER und W. KOEPP,
Die enzymatische Entstehung von Oxytyramin
im Organismus und die physiologische Be-
deutung der Dopadecarboxylase.
Arch. Exp. Path. & Pharmakol. 200, 356
(1942/43)
- 214) HOLTZ, P., R. HEISE und K. LÜDTKE,
Fermentativer Abbau von 1-Dioxyphenylalanin
(Dopa) durch Niere.
Arch. Exp. Path. & Pharmakol. 191, 87
(1938)

- 215) HOLZMANN, M., Die Wirkung der Monoaminoxydasehemmer bei Angina pectoris. Beobachtungen mit "Tersavid" (Ro4-1634).
Cardiologia, Vol. 37/Suppl.II, 262 (1960)
- 216) HOOBLER, S. W. und P. LANWERS,
Die Kombinationsbehandlung der Hypertonie.
Ess. Hyp., Internat. Sympos. S. 292 (1960)
- 217) HORITA, A. and W. R. McGRATH,
The interaction between reversible and irreversible monoamine oxydase inhibitors.
Biochem. Pharmacol. (London) 3, 206 (1960)
- 218) HORITA, A. and W. R. McGRATH,
Specific liver and brain monoamine oxydase inhibition by alkyl- and arylalkyl hydrazine.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 103, 753 (1960)
- 219) HORNYKIEWICZ, O., Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Zentralnervensystem und seine Beziehung zum Parkinson-Syndrom des Menschen.
Dtsch. Med. Wschr. 87, 1807 (1962)
- 220) HORNYKIEWICZ, O., E. EHRINGER und K. LECHNER,
Beeinflussung der Iproniazidwirkung auf die Katecholamine und das 5-Hydroxytryptamin des Rattenhirnes durch Chlorpromazin.
Arch. Exp. Path. & Pharmacol. 241, 198 (1961)
- 221) HORWITZ, D., L. J. GOLDBERG and A. SJOERDSMA,
Possible hemodynamic basis for beneficial effects of a monoamine oxydase Inhibitor in Angina pectoris (Abstract).
Circulation 24, 959 (1961)
- 222) HOUSEL, E. L., J. J. KELLY jr. and J. W. DALY,
The Diagnosis of Hypertension.
Angiology 14, 28 (1963)
- 223) HUCOVIĆ, S. und E. MUSCHOLL, Die Noradrenalin-Freisetzung aus dem isolierten Herzen durch sympathische Nervenreizung.
Arch. exp. Path. & Pharmacol. 243, 348 (1962)

- 224) HUCOVIC, S. und E. MUSCHOLL,
Die Noradrenalin-Abgabe aus dem isolierten Kaninchenherzen bei sympathischer Nervenreizung und ihre pharmakologische Beeinflussung.
Arch. exp. Path. & Pharmacol. 244, 81 (1962)
- 225) IRVINE, O. H., K. P. O'BRIEN and J. D. K. WORTH,
Alpha-Methyl-Dopa in Treatment of Hypertension.
Lancet I, 300 (1962)
- 226) JABLONS, B., Angiotensin skin tests.
Circulation 25, 259 (1962)
- 227) JANACEK, J., L. TOBIAN, M. OTIS und J. HUNEKE,
Studies of Renine and juxtaglomerular cells, Components of a regulating system in the Kidney.
Fed. Proc. 19, 101 (1960)
- 228) JAQUEROD, R. und O. SPÜHLER,
Zur Behandlung schwerer Hypertonien mit Guanethidin.
Schweiz. Med. Wschr. 90, 113 (1960)
- 229) JOLLY, E. R., Iproniazid and Angina pectoris.
Circulation 20, 1 (1959)
- 230) JORES, A., Psychologisch-soziologische Faktoren als Krankheits- und Todesursache.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., S. 157 (1959)
- 231) KAMIJO, K., G. B. KOELLE and H. H. WAGNER,
Modification of the effects of sympathomimetic amines and of adrenergic nerve stimulation by 1-isonicotinyl-2-isopropylhydrazine (IIH) and isonicotinic acid hydrazide (INH).
J. Pharmacol. & Exp. Ther. 117, 213 (1957)
- 232) KEITH, N. M., WAGENER, H. P. and N. W. BARKER,
Some different Types of Essential Hypertension, their course and Prognosis.
Amer. J. Med. Sci. 197, 332 (1939)

- 233) KATHRI, Y., Untersuchungen zur Ausscheidung der 3-Methoxy-4-hydroxymandelsäure bei Hypertonikern und beim Phaeochromozytom.
Inaug. Diss., Freiburg 1963
- 234) KINCAID, O. W. and G. D. DAVIS,
Renal Arteriography in hypertension.
Proc. Mayo Clin. 36, 689 (1961)
- 235) KINSEY, D., G. P. WHITELOW and R. H. SMITHWICK,
A screening test for adrenal or unilateral forms of hypertension based upon postural change in blood pressure.
Angiology, 11, 336 (1960)
- 236) KIRSHNER, N., C. MCGOODALL and L. ROSEN,
The effect of iproniazid on the human metabolism of DL-epinephrine-2-C¹⁴ in the human.
J. Pharmacol. & Exp. Ther. 127, 1 (1959)
- 237) KLEIN, K., Kreislaufuntersuchungen über die Wirkung von Niamid.
Med. Klinik 56, 760 (1961)
- 238) KLEINSCHMIDT, A. und H. J. SCHÜMMANN,
Strukturuntersuchungen über die Adrenalin und Noradrenalin speichernden Granula des Nebennierenmarkes.
Arch. Exp. Path. & Pharmakol. 241, 260 (1961)
- 239) KOBINGER, W. und N. F. FRIIS,
Beeinflussung von Gefäßreaktionen am isolierten Kaninchenohr durch Monoaminoxidasehemmkörper.
Arch. Exp. Path. & Pharmakol. 242, 238 (1961)
- 240) KOHLHARDT, M. und D. VOTH,
Über funktionelle Beziehungen zwischen der Zona glomerulosa der NNR und den Epitheloidzellen des juxtaglomerulären Apparates der Niere aus morphologischer Sicht.
Z. f. ges. exp. Med. 136, 361 (1963)

- 241) KOLL, J. F. und H. SACK,
Besonderheiten des Kreislaufverhaltens
bei Phaeochromozytomen mit Dauerhochdruck.
Münch. Med. Wschr. 104, 665 (1962)
- 242) KÖNIG, K., H. REINDELL und H. ROSKAMM,
Zur Frage der Ausbelastung bei spiroergo-
metrischen Leistungsprüfungen.
Dtsch. Med. Wschr. 87, 1304 (1962)
- 243) KÖNIG, K., H. REINDELL, J. KEUL und H. ROSKAMM,
Untersuchungen über das Verhalten von
Atmung und Kreislauf im Belastungsversuch
bei Kindern und Jugendlichen im Alter von
10 - 19 Jahren.
Int. Z. angew. Physiol. einschl. Arbeits-
physiol. 18, 393 (1961)
- 244) KÖNIG, K., H. REINDELL, K. MUSSHOF, H. ROSKAMM und
M. KESSLER,
Das Herzvolumen und die körperliche Lei-
stungsfähigkeit bei 20 - 60 jährigen
gesunden Männern.
Arch. Kreisl. forschg. 35, 37 (1961)
- 245) KONSTAS, P., E. WEIGELIN und P. NIESEL,
Das Verhalten des intrakraniellen Kreis-
laufs bei Hypertoniebehandlung mit
Camphidonium compositum.
Med. Welt Nr. 15, 809 (1961)
- 246) KRAUPP, O., Funktion und Biochemie der Katecholamine.
Wien. Klin. Wschr. 72, 313 (1960)
- 247) KRAUPP, O., H. BERNHEIMER, P. HEISTRACHER, G. PAUM-
GARTNER und Th. SCHIEFTHALER,
1-(4-Hydroxyphenyl)-2-methylaminoethanol
(Sympathol) im Harn eines Falles mit
Hochdruckkrisen.
Wien. klin. Wschr. 73, 712 (1961)
- 248) KRONEBERG, G., Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus
von Alpha-methyl-Dopa.
Symposion "Therapie des Bluthochdrucks",
Freiburg 1963 (im Druck)

- 249) KRONEBERG, G., Pharmakologie der blutdrucksenkenden Mittel.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisf. forschg. 28,
172 (1962)
- 250) KRONEBERG, G., Pharmakologie des Rauwolfia-Alkaloids
Raubasin (Delta-Yohimbin-Ajmalicin).
Arch. exp. Path. & Pharmakol. 233, 72
(1958)
- 251) KRONEBERG, G., H. J. SCHÜMANN und A. ECKARDT,
Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus
des Guanethidins.
Arch. exp. Path. & Pharmakol. 243, 16
(1962)
- 252) KRONEBERG, G., K. SCHLOSSMANN und G. HABERLAND,
O-methyl-Transferasehemmung in vitro und
Adrenalin-Noradrenalin-Sensibilisierung
in vivo.
Arch. exp. Path. & Pharmakol. 241, 522
(1961)
- 253) KRONEBERG, G. und H. J. SCHÜMANN,
Der Einfluß von Iproniazid auf die durch
Reserpin gesteigerte Sekretion des Kanin-
chennebennierenmarkes.
Arch. exp. Path. & Pharmakol. 239, 29
(1960)
- 254) KRONEBERG, G. und H. J. SCHÜMANN,
Adrenalinsekretion und Adrenalinverarmung
der Kaninchennebennieren nach Reserpin.
Arch. exp. Path. & Pharmakol. 234, 133
(1958)
- 255) KRONEBERG, G. und H. J. SCHÜMANN,
Die Wirkung des Reserpins auf den Hormon-
gehalt des Nebennierenmarkes.
Arch. exp. Path. & Pharmakol. 231, 349
(1957)
- 256) KRONEBERG, G. und G. RÖNICKE,
Versuche mit Arterenol am Menschen.
Klin. Wschr. 28, 353 (1950)

- 257) KRÜCK, F., Aldosteron und Aldosteronantagonisten.
Med. Welt Nr. 13, 687 (1962)
- 258) KUHLMANN, H., Erfahrungen bei 338 Nierenbiopsien.
Med. Welt Nr. 16, 860 (1963)
- 259) KÜHNS, K. und M. SIMON,
Nachuntersuchungen über Verlauf und
Prognose der essentiellen Hypertonie
bei langfristiger medikamentöser Behand-
lung.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. forschg., 28.
Tgg., S. 302 (1962)
- 260) KUKOVETZ, W. R., Beeinflussung der akuten Wirkung des
Guanethidins durch Cocain und Dihydro-
ergotamin (DHE).
Arch. Exp. Path. & Pharmakol. 245, 98
(1963)
- 261) KUKOVETZ, W. R. und F. LEMBECK,
Untersuchungen über die adrenalinpoten-
zierende Wirkung von Cocain und Dener-
vierung.
Arch. Exp. Path. & Pharmakol. 242, 467
(1962)
- 262) KUSCHINSKY, G., R. LINDMAR, H. LÜLLMANN und E. MUSCHOLL,
Der Einfluß von Reserpin auf die Wirkung
der "Neuro-Sympathomimetika".
Arch. exp. Path. & Pharmakol. 240, 242
(1960)
- 263a) KUSCHKE , H. J. und R. HERZER,
Die Brenzkatechinamin-Ausscheidung bei
essentieller Hypertonie unter orthosta-
tischer Belastung.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. forschg. 28,
232 (1962)
- 263b) KUSCHKE, H. J., H. J. WÖLFER, A. IGATA und G. BECKER,
Die Behandlung der Hypertonie mit 1-
alpha-Methyl-Dopa. - Klinische und hämo-
dynamische Untersuchungen.
M. M. W. 105, 1305 (1963)

- 264) KYLIN, E., Die Hypertoniekrankheiten.
J. Springer Verlag, Berlin (1930)
- 265) LANGE, F., Vergrößerung des Glomus caroticum bei
allen Formen der Hypertonie.
Dtsch. Med. Wschr. 87, 13 (1962)
- 266) LANGE, O. und K. REGENBOGEN,
Klinische Erfahrungen mit einem Lang-
zeitdiuretikum als Antihypertensivum.
Med. Klinik 56, 1402 (1961)
- 267) LANGEMANN, H., A. BONER und P. B. MÜLLER,
Aminosäurendecarboxylase in Phäochromo-
zytom- und Karzinoidgewebe.
Schweiz. Med. Wschr. 92, 1621 (1962)
- 268) LARAGH, J. H., S. ULICK, V. JANUSZEWICZ, W. G. KELLY
and S. LIEBERMANN,
Elektrolyte Metabolism and Aldosterone
Secretion in benign and malignant hyper-
tension.
Ann. Int. Med. 53, 259 (1960)
- 269) LÄUPPI, E. und M. PILLER,
Bemerkungen zur Toxizität von "Tersavid"
und analoger Derivate.
Cardiologia, Vol. 37/Suppl. II, 87 (1960)
- 270) LAWRENCE, D. R. and M. L. ROSENHEIM,
Clinical Effects of Drugs, which prevent
the Release of adrenergic Transmitter.
A Ciba Found. Sympos. on Adrenergic
Mechanisms. S. 201
J. & A. Churchill, Ltd., London(1960)
- 271) LEMBECK, F. und H. RESCH,
Die Potenzierung der Adrenalinwirkung
durch Cocain und Pyrogallol.
Arch. Exp. Path. & Pharmakol. 240, 210
(1960)
- 272) LENSEN, J., Diskussionsbemerkung.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 80/3, 963 (1959)

- 273a) LICHTLEN, P., F. SCHAUB und A. BÜHLMANN,
Klinische und experimentelle Untersuchungen über die blutdrucksenkende Wirkung von Guanethidin.
Dtsch. Med. Wschr. 85, 1249 (1960)
- 273b) LICHTLEN, P. und F. SCHAUB,
Zur langfristigen Therapie und Prognose der malignen Hypertonie.
Schweiz. Med. Wschr. 90, 405 (1960)
- 274) LIEBEGOTT, G., Über Veränderungen an den peripheren Arm- und Beinarterien bei Hypertonie.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. forschg. 28, 221 (1962)
- 275a) LINDER, F., J. VOLLMAR und W. SCHNITZ,
Klinische Erfahrungen bei 350 alloplastischen Gefäßersatzoperationen.
Dtsch. Med. Wschr. 88, 766 (1963)
- 275b) LINDER, F., Die operative Behandlung von Nierenarterienstenosen mit Hypertonie.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. forschg. 28, 209 (1962)
- 276) LINDMAR, R. und E. MUSCHOLL,
Bilanzversuche mit Noradrenalin-Infusionen am perfundierten Rattenherzen.
Arch. exp. Path. & Pharmacol. 245, 99 (1963)
- 277) LINDMAR, R. und E. MUSCHOLL,
Die Wirkung von Cocain, Guanethidin, Reserpin, Hexamethonium, Tetracain und Psicain auf die Noradrenalin-Freisetzung aus dem Herzen.
Arch. Exp. Path. & Pharmacol. 242, 214 (1961)
- 278) LINDMAR, R. und E. MUSCHOLL,
Einfluß von Pharmaka auf die Elimination von Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit des isolierten Herzens.
Arch. Exp. Path. & Pharmacol. 243, 347 (1962)

- 279) LITTMANN, A., R. M. GUNNAR, M. J. GROSSMANN and
R. CASAS,
The Effect of Posture on Hypertension
induced by sympathomimetic Amines in Man.
Circulation 5, 437 (1952)
- 280) LOCKET, S., P. G. SWANN, W. S. M. GRIEVE and H. P.
PLAYER,
M. & B. 1863, a Homologue of Hexamethonium
in Treatment of Hypertension.
Brit. Med. J. I, 254 (1952)
- 281) LÖFFLER, W., A. ESSELIER, F. PRÖTT und A. WEGMANN,
Hochdruckbehandlung mit einem Rauwolfia-
alkaloid (Serpasil). Klinische Beobach-
tungen.
Schweiz. Med. Wschr. 42, 1012 (1953)
- 282) LOSSE, H., H. ZUMKLEY und H. WEHMEYER,
Untersuchungen über den Elektrolyt- und
Wassergehalt von Erythrozyten bei ar-
terieller Hypertonie.
Z. Kreisl. forschg. 51, 43 (1962)
- 283) LUBING, H. N., Peripheral Neuropathie in Tuberculosis
Patients treated with Isoniazid.
Amer. Rev. Tuberculosis 68, 458 (1953)
- 284) MAHON, W. A. and M. L. MASHFORD,
The Pressor Effect of Tyramine in Man
and its Modification by Reserpine
Pretreatment.
J. Clin. Invest. 42, 338 (1963)
- 285) MARAZZI, A. S., Adrenergic Inhibition at sympathetic
synapses.
Amer. J. Physiol. 127, 738 (1939)
- 286) MARONDE, R. F., L. J. HAYWOOD, D. FEINSTEIN and
C. SOBEL,
The Monoamine Oxydase Inhibitor, Pargyline
Hydrochloride, and Reserpine. Their
Evaluation as Antihypertensive Drugs.
J. Amer. Med. Ass. 184/7(1963)

- 287) MARTIN, W. R., J. L. RIEHL and K. R. UNNA,
Chlorpromazine III. The Effects of
Chlorpromazine and Chlorpromazine Sulfoxide
on vascular Responses to 1-Epinephrine
and Levarterenol.
J. Pharmacol. & Exp. Ther. 130, 37 (1960)
- 288) MARTINI, P., Über die Behandlungsmöglichkeiten des
genuinen Hochdrucks, insbesondere über
salzfreie Ernährung.
Münch. Med. Wschr. II/1409 (1938)
- 289) MARTINI, P., Die Wirkungen der kochsalzfreien Ernäh-
rung beim Hochdruckkranken.
Dtsch. Arch. Klin. Med. 183, 109 (1938)
- 290) MASTER, A. M., Iproniazid (Marsilid) in Angina pectoris.
Amer. Heart J. 56, 570 (1958)
- 291) MAXWELL, M. H., H. BERNSTEIN, S. ROTH and C. R. KLEEMAN,
Monoamine Oxydase Inhibitors in Hyper-
tension.
Amer. J. Cardiol. 6, 1146 (1960)
- 292) MAXWELL, M. H., S. J. ROTH, M. L. PEARCE and C. R.
KLEEMAN,
Hypotensive Properties of a New Monoamine
Oxydase Inhibitor: DL-Serine-N²-Isopro-
pylhydrazide.
Circulation 20, 738 (1959)
- 293) MAXWELL, R. A., A. J. PLUMMER, F. SCHNEIDER, H. POVALSKI
and A. J. DANIEL,
Pharmacology of (2-(Octahydro-1-Azocinyl)-
ethyl) Guanidine sulfate (SU-5864).
J. Pharmacol. & Exp. Ther. 128, 22 (1960)
- 294) MAXWELL, R. A., A. J. PLUMMER, F. SCHNEIDER, H. POVALSKI
and A. J. DANIEL,
Pharmakologie von Guanethidin, einer
blutdrucksenkend wirkenden Substanz mit
spezifischer peripherer Sympathicushemmung.
Schweiz. Med. Wschr. 90, 109 (1960)

- 295) MAXWELL, R. A., H. SYLVESTROVICZ, A. J. PLUMMER,
H. POVALSKI and F. SCHNEIDER,
Differential Potentiation of Norepinephrine
and Epinephrine by Cardiovascular and
CNS-active Agents.
J. Pharmacol. & Exp. Ther. 128, 140 (1960)
- 296) MAXWELL, R. A., R. P. MULL and A. J. PLUMMER,
(2-(Octahydro-1-azocinyl)-ethyl)-guanidine
sulfate (Ciba-5864-SU), a New Synthetic
Antihypertensive Agent.
Experientia XV, 267 (1959)
- 297) MAYER-BIRKHOF, K., Über die Behandlung der Ödeme ver-
schiedener Genese mit Esmarin.
Med. Klinik 56, 109 (1961)
- 298) MECHELKE, K., Korrelation von Herz und Kreislauf zur
Psyche und Konstitution..
Münch. Med. Wschr. 104, 1361 (1961)
- 299) MECHELKE, K., G. BUSCH, H. J. KRECKE und G. SCHÜTTERLE,
Klinische Erfahrungen mit alpha-Methyl-
Dopa.
Symposion "Therapie des Bluthochdrucks",
Freiburg 1963 (im Druck)
- 300) MEESMANN, W., Klinische Erfahrungen bei der Behandlung
der arteriellen Hypertonie mit Guanethi-
din.
Dtsch. Med. Wschr. 85, 1243 (1960)
- 301) MENDLOWITZ, M., N. F. NAFTCHI, R. L. WOLF and S. E.
GITLOW,
Vascular reactivity in the patient with
essential hypertension and hypertension
of renal origin.
Amer. J. Cardiol. 9, 68Q (1962)
- 302) MENDLOWITZ, M., H. L. WEINREB, N. NAFTCHI and S. E.
GITLOW,
Further observations supporting the
enzyme deficit theory of the cause of
essential hypertension.
Circulation 20, 741 (1959)

- 303) MENGES, G., Klinische Erfahrungen mit Reserpin in der Hochdrucktherapie.
Med. Welt 13, 712 (1962)
- 304) MERTZ, D., Der Mineralhaushalt bei essentieller Hypertonie.
Med. Welt 38, 1973 (1962)
- 305) MERTZ, D. P., Pharmakologische Eigenschaften von Hydrochlorothiazid im Vergleich zur Wirkung anderer Diuretika.
Arch. Exp. Path. & Pharmacol. 237, 71 (1959)
- 306) McMICHAEL, J., The Management of Hypertension.
Brit. Med. J. I, 933 (1952)
- 307) MOELLER, J., Epidemiologie der essentiellen Hypertonie.
Verh. dtsh. Ges. Kreisl. forschg. 28, 90 (1962)
- 308) MOELLER, J. und H. GEBHARDT,
Die Prognose der essentiellen Hypertonie.
Med. Welt Nr. 15, 792 (1962)
- 309) MOELLER, J. und O. HEYDER,
Die labile Blutdrucksteigerung.
Z. Kreisl. forschg. 48, 413 (1959)
- 310) MOESCHLIN, S., Die heutige Behandlung der Hypertonie in der Praxis.
Schweiz. Med. Wschr. 91, 193 (1961)
- 311) MOHLER, E. R. and E. D. FREIS,
Five Year Survival of Patients with Malignant Hypertension treated with anti-hypertensive Agents.
Amer. J. Cardiol. 60, 329 (1960)
- 312) MÜLLER, J. M., E. SCHLITTLER und H. J. BEIN,
Reserpin, der sedative Wirkstoff aus Rauwolfia serpentina Benth.
Experientia, VIII, 338 (1952)
- 313) MUSCHOLL, E., Guanethidin, ein postganglionärer sympathischer Hemmstoff.
Dtsch. Med. Wschr. 88, 485 (1963)

- 314) MUSCHOLL, E., Zum Wirkungsmechanismus der Neurosympathomimetika.
4. Freiburger Colloquium über Kreislaufmessungen 1963 (im Druck)
- 315) MUSCHOLL, E., Die Hemmung der Noradrenalin-Aufnahme des Gewebes durch Cocain.
Arch. Exp. Path. & Pharmakol. 240, 8 (1960)
- 316) MUSCHOLL, E., Die Hemmung der Noradrenalin-Aufnahme des Herzens durch Reserpin und die Wirkung von Tyramin.
Arch. Exp. Path. & Pharmakol. 240, 234 (1960)
- 317) MUSCHOLL, E., Über den Wirkungsmechanismus von Reserpin.
Klin. Wschr. 37, 217 (1959)
- 318) MUSSHOF, K., H. REINDELL, K. KÖNIG, J. KEUL und H. ROSKAMM,
Das Herzvolumen und die körperliche Leistungsfähigkeit bei 10 - 19-jährigen gesunden Kindern und Jugendlichen.
Arch. Kreisl.forsch. 35, 12 (1961)
- 319) MUSSHOF, K., H. REINDELL, H. STEIM und K. KÖNIG,
Die Sauerstoffaufnahme pro Herzschlag (O₂-Puls) als Funktion des Schlagvolumens, der arteriovenösen Differenz, des Minutenvolumens und des Herzvolumens.
Z. Kreisl. forsch. 48, 255 (1959)
- 320) NUSSBAUM, H. E., Diskussionsbemerkung.
J. Clin. & Exp. Psychopath., Vol. 19/ Suppl. I, 154 (1958)
- 321) NUSSBAUM, H. E., W. D. LEEF, V. D. MATTIA jr. and E. HILLMAN,
Fixed Combination of chlorothiazide-reserpine in hypertension.
Amer. J. Med. Sci. 236, 786 (1958)
- 322) ORVIS, H. H., I. G. TAMAGNA and R. E. THOMAS,
Evaluation of 2 Monoamine Oxydase Inhibitors (Iproniazid and JB 516) in the therapy of arterial hypertension.
Amer. J. Med. Sci. 238, 336 (1959)

- 323) PAASONEN, M. K. and O. KRAYER,
The content of Nor-Adrenaline and
Adrenaline in the Rat Heart after Ad-
ministration of Rauwolfia Alkaloids.
Experientia, XV, 75 (1959)
- 324) PAASONEN, M. K. and A. PLETSCHER,
Inhibition of 5-HT-Release from Blood
Platelets by N²-Isopropyl-Isonicotinic
Acide Hydrazide.
Experientia XVI, 30 (1960)
- 325) PAASONEN, M. K. and A. PLETSCHER,
Increase of Free 5-HT in Blood Plasma by
Reserpine and a Benzoquinolizine
Derivate.
Experientia XV, 477 (1959)
- 326) PADER, E. and H. LEVY,
Effect of Isoniazid in Angina pectoris.
J. Amer. Med. Ass. 170, 157 (1959)
- 327) PAGE, I. H., Diskussionsbemerkung.
Ess. Hyp., Internat. Sympos., Bern 1960,
S. 320
- 328) PAGE, I. H., Die Mosaiktheorie der Hypertonie.
Ess. Hyp., Internat. Sympos., Bern 1960,
S. 1
Verl. Springer, Berlin - Göttingen -
Heidelberg 1960
- 329) PAGE , I. H. and H. P. DUSTAN,
Persistence of normal blood pressure
after discontinuing treatment in
hypertensive patients.
Circulation 25, 433 (1962)
- 330) PALM, D., H. BALZER und P. HOLTZ,
Reserpin und gamma-aminobuttersäuregehalt
des Gehirns.
Arch. Exp. Path. & Pharmacol. 241, 190
(1961)

- 331) PALMER, R. S. and H. MUENCH,
Course and Prognosis of essential Hyper-
tension. Follow-up of 453 Patients ten
years after original series was closed.
J. Amer. Med. Ass. 153, 1 (1953)
- 332) PAPAGEORGIOU, A., Die Ernährung bei Bluthochdruck.
Dtsch. Med. J. 12, 149 (1961)
- 333) PAUS, E., Behandlung der Hypertonie mit mehreren
reinen Rauwolfia-Alkaloiden.
Medizinische Nr. 26, 987 (1957)
- 334) PELLMONT, B., Pharmakologische Untersuchungen mit
"Tersavid" (Ro 4 - 1634) unter besonderer
Berücksichtigung der Kreislaufdynamik.
Cardiologia, Vol. 37/Suppl. II, 44 (1960)
- 335) PENSEL, F., Die Reiskur in der täglichen Praxis.
(Diskussion einer diätetischen Behandlung
der Hypertonie).
Med. Welt (1961), S. 141
- 336) PEPEU, G., M. ROBERTS, S. SCHANBERG and N. J. GIARMAN,
Differential Action of Iproniazid
(Marsilid) and Beta-Phenyl-isopropyl-
hydrazine (Catron) on Isolated Atria.
J. Pharmacol. & Exp. Ther. 132, 131 (1961)
- 337) PFLANZ, M., Zur Epidemiologie der Hypertonie. Frage-
stellung, Methodik und Ergebnisse epi-
demiologischer Blutdruckuntersuchungen.
Z. Kreisl. forschg. 50, 464 (1961)
- 338) PFLANZ, M. und Th. v. UEXKÜLL,
Psychosomatische Untersuchungen an Hoch-
druckkranken.
Med. Klinik 57, 345 (1962)
- 339) PHILIPPU, A. und H. J. SCHÜMANN,
Der Einfluß von Calcium auf die Brenz-
katechinaminfreisetzung.
Experientia XVIII, 138 (1962)

- 340) PHILIPPU, A. und H. J. SCHÜMANN,
Der Einfluß von Guanethidin und Bretylium
auf die Freisetzung von Brenzkatechin-
aminen.
Arch. Exp. Path. & Pharmacol. 243, 26
(1962)
- 341) PHILIPPU, A. und H. J. SCHÜMANN,
Brenzkatechinaminfreisetzung durch Calcium.
Arch. Exp. Path. & Pharmacol. 243, 348
(1962)
- 342) PICKERING, G. W., Die Erbllichkeit der Hypertonie.
Ess. Hyp., Internat. Sympos. (1960), S. 34.
Springer, Berlin - Göttingen- Heidelberg
- 343) PICKERING, G. W., Eine neue Konzeption der essentiellen
Hypertonie und ihrer Pathogenese.
Medizinische Nr. 38, 1325 (1956)
- 344) PIERACH, A., Über Blutdruck und Blutdruckschwankungen.
Münch. Med. Wschr. 105, 873 (1963)
- 345) PIGEON, G., J. DAVIGNON, P. BIRON, J. TRUDEL, C.
DUFALT and J. GENEST,
Guanethidine Administration in 28 Hyper-
tensive Patients.
Canad. Med. Ass. J. 83, 690 (1960)
- 346) PLATT, R., Das Wesen der essentiellen Hypertonie.
Ess. Hyp., Internat. Sympos. (1960), S. 45.
Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg
- 347) PLETSCHER, A., Monoaminoxidase-Hemmer.
Dtsch. Med. Wschr. 86, 647 (1961)
- 348) PLETSCHER, A., Einfluß von Isopropyl-isonikotinsäure-
hydrazid auf den Catecholamingehalt des
Myokards.
Experientia XIV, 73 (1958)
- 349) PLETSCHER, A., Wirkung von Isopropyl-Isonikotinsäure-
hydrazid auf den Stoffwechsel von Cate-
cholaminen und 5-HT im Gehirn.
Schweiz. Med. Wschr. 87, 1532 (1957)

- 350) PLETSCHER, A., Beeinflussung des 5-Hydroxytryptamin-Stoffwechsels im Gehirn durch Isonikotinsäurehydrazide.
Experientia XII, 479 (1956)
- 351) PLETSCHER, A., K. F. GEY und P. ZELLER,
Monoaminoxidase-Hemmer.
Biochemie, Chemie, Pharmakologie, Klinik
Fortschr. Arzneimittelforschg., Vol. II,
417 - 590 (1960)
- 352) PLETSCHER, A. and H. BESENDORF,
Antagonism between Harmaline and Long-acting MAO-Inhibitors concerning the Effect of 5-HT and Norepinephrine Metabolism in the Brain.
Experientia XV, 25 (1959)
- 353) PLETSCHER, A., K. F. GEY und H. THÖLEN,
Über Monoaminstoffwechsel nach Tersavid und mögliche Beziehungen zur Angina pectoris.
Cardiologia, Vol. 37/Suppl. II, 11 (1960)
- 354) PLETSCHER, A. and B. PELLMONT,
Biochemical and Pharmacologic Actions of Marsilid on the Heart.
J. Clin. & Exp. Psychopath., Vol. 19/Suppl. I, 163 (1958)
- 355) PLUMMER, A. J., Pharmakologie neuer Hypotensiva.
Ess. Hyp., Internat. Sympos. (1960),
S. 262
Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg
- 356) RAAB, W.,
The Adrenergic-Cholinergic Control of Cardiac Metabolism and Function.
Adv. Cardiol. 1, 65 (1956) Karger-Basel/
New York
- 357) RAAB, W., R. J. HUMPHREYS and E. LEPESCHKIN,
Potentiation of pressor effects of Norepinephrine and epinephrine in man by desoxycorticosterone.
J. Clin. Invest. 29/II, 1397 (1950)

- 358) RAAB, W., P. de PAULA E SILVA and Y. K. STARCHESKA,
Adrenergic and Cholinergic Influences
on the Dynamic Cycle of the 'normal Human
Heart.
Cardiologia 33, 350 (1958)
- 359) RAAB, W. and W. GIGEE,
Specific Avidity of the Heart Muscle to
absorb and store Epinephrine and Nor-
epinephrine.
Circulation Res. 3, 553 (1955)
- 360) REBHURN, J., S. M. FEINBERG and E. A. ZELLER,
Potentiating Effect of Iproniazid on
Action of some sympathomimetic Amines.
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 87, 218
(1954)
- 361) REICHERTZ, P. und H. J. HUNDT,
Zur kombinierten Behandlung des Hochdrucks
mit Guanethidin.
Med. Klinik 56, 348 (1961)
- 362) REINDELL, H., G. HOFFMANN, K. KÖNIG und G. MEIER,
Kreislauffunktionsprüfungen unter Alpha-
methyl-Dopa.
Symposion "Therapie des Bluthochdrucks",
Freiburg 1963 (im Druck)
- 363) REINDELL, H., K. KÖNIG, H. KLEPZIG und E. SCHILDGE,
Zur Frage der Bewegungstherapie bei funk-
tionellen und organischen Kreislauffer-
krankungen.
Med. Welt Nr. 1, 2 (1960)
- 364) REINDELL, H., Diagnostik der Kreislauffrühschäden.
G. Thieme, Stuttgart (1949), S. 229 - 334
- 365) RESNICK, O., The Influence of Amine Oxydase Inhibitors
on Epinephrine Metabolism in Man.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 80/3, 726 (1959)
- 366) RICHARDSON, D. W. und M. P. STEPHENSON,
Über die Wirkung von Guanethidin auf den
Blutdruck, das Herzzeitvolumen und die
Nierenfunktion.
Dtsch. Med. Wschr. 85, 1258 (1960)

- 367) RICHMOND, J., S. C. FRAZER and D. R. MILLAR,
Paroxysmal hypotension due to an adrenalin-
secreting phaeochromocytoma.
Lancet II, 904 (1961)
- 368) RITZEL, G. und W. A. HUNZINGER,
Über die Bestimmung von Catecholaminen
im Urin. Normalwerte in Abhängigkeit
vom Lebensalter und Befunde bei Hyper-
tonie.
Klin. Wschr. 41, 419 (1963)
- 369) ROBERTSON, P. W., A. KLIDJIAN, D. H. HULL, D. D. HILTON
and M. L. DYSON,
The assessment and treatment of hyperten-
sion. New views on essential hypertension.
Lancet II, 567 (1962)
- 370) RONNOV-JESSEN, V., Variations in Blood-Volume during
Treatment of Hypertension with Ganglion-
blocking Agents and Thiazide-Preparations.
Acta Med. Scand. 170/III, 263 (1961)
- 371) RUBIN, A. A., Hemodynamic Aspects of Certain Antihyper-
tensive Agents.
Angiology 14, 74 (1963)
- 372) RUBIN, A. A., F. E. ROTH, M. M. WINBURY, J. G. TOPLISS,
M. H. SHERLOCK, N. SPERBER and J. BLACK,
New class of antihypertensive agent.
Science 133, 2067 (1961)
- 373) RUBIN, A. A., S. C. BEAUREGARD and B. G. FREEMAN,
The Influence of Diuretics on vascular
reactivity.
Fed. Proc. 19, 101 (1960)
- 374) RÜMKE, G. L. und J. BOUT,
Die Beeinflussung der Hexobarbitalnar-
kose durch vorher verabfolgte Pharmaka.
Arch. Exp. Path. & Pharmacol. 240, 218
(1960)
- 375) RUSSEN, H. J., Monoamine Oxydase Inhibitors in the
Treatment of Angina Pectoris.
Cardiologia Vol. 37/Suppl. 2, 147 (1960)

- 376) SACK, H. und A. BERNISMEIER,
Zur Analyse des paroxysmalen Hochdrucks.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. forschg.,
15. Tgg., 106 (1949)
- 377) SANO, J., Y. KAKIMOTO, T. OKAMOTO, N. NAKAJIMA und
Y. KUDO,
Über 5-Oxyindoleessigsäureausscheidung im
Urin von Schizophrenen mit Berücksichti-
gung der Wirkung von Chlorpromazin und
Reserpin auf den Serotoninstoffwechsel.
Schweiz. Med. Wschr. 87, 214 (1957)
- 378a) SARRE, H., Diskussionsbemerkung.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. Forschg. 28,
104 (1962)
- 378b) SARRE, H., Diskussionsbemerkung.
Ess. Hyp. Internat. Sympos., Bern 1960,
S. 57.
Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg
- 379) SARRE, H., Der Mechanismus des renalen Hochdrucks.
Dtsch. Med. Wschr. 86, 714 (1961)
- 380) SARRE, H., Klinik und Therapie der Hyper- und Hypo-
tonie.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. forschg.,
15. Tgg., 137 (1949)
- 381) SCOTCH, N. A. and H. J. GEIGER,
The Epidemiology of essential Hypertension.
A Review with special attention to
psychological and sociocultural factors.
unveröffentlicht*)
- 382) SHORE, P. A., Possible Mechanism of antidepressant
Action of Marsilid.
J. Clin. & Exp. Psychopath., Vol. 19/
Suppl. I, 56 (1958)

*) Für die Überlassung eines Exemplars des unveröffentlichten Manuskriptes bin ich Herrn Priv. Doz. Dr.M. PFLANZ, Med. Poliklinik Gießen, zu Dank verpflichtet.

- 383) SHORE, P. A., S. L. SILVER and B. B. BRODIE,
Interaction of Serotonine and Lysergic
Acid Diethyl-amide (LSD) in the central
nervous system.
Experientia XI, 272 (1955)
- 384) SHORE, P. A., S. L. SILVER and B. B. BRODIE,
Interaction of Reserpine, Serotonine and
Lysergic acid Diethylamide in Brain.
Science 122, 284 (1955)
- 385) SHOSHKES, M., E. L. ROTHFIELD, M. C. BECKER, A. FINKEL-
STEIN, C. C. SMITH and F. W. WACHTEL,
Iproniazid in Angina pectoris. A double
blind study.
Circulation 20, 17 (1954)
- 386) SIEBECK, R., Medizin in Bewegung.
G. Thieme, Stuttgart (1949), S. 322 ff.
- 387) SIEBNER, H., Über die Streuungsbreite des Blutdrucks
Jugendlicher.
Med. Welt Nr. 49, 2609 (1962)
- 388) SIEDECK, H. und K. KLEIN,
Neue Hypertonieprobleme.
Med. Klinik 58, 461 (1963)
- 389) SJOERDSMA, A., Relationships between Alterations in
Amine Metabolism and Blood Pressure.
Circulation Res. 9, 734 (1961)
- 390) SJOERDSMA, A., L. GILLESPIE and S. UDÉN-FRIEND,
A method for measurement of monoamine
oxydase inhibition in man: application
to Studies on hypertension.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 80/3, 969 (1959)
- 391) SJOERDSMA, A., J. A. OATES and L. GILLESPIE jr.,
Quantitation of monoamine oxydase
inhibition produced with various drugs
in man.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.) 103, 485
(1960)
- 392) SMIRK, F. H., Ganglionic Blockade by Trimethidium
Methosulfate.
Amer. Heart. J. 58, 701 (1959)

- 393) SOKOLOW, M. and D. PERLOFF,
The Prognosis of essential hypertension
treated conservatively.
Circulation 23, 697 (1961)
- 394) SPECTOR, S., R. KUNTZMAN, P. A. SHORE and B. B. BRODIE,
Evidence for Release of Brain Amines by
Reserpine in Presence of Monoamine
Oxydase Inhibitors: Implication of
Monoamine Oxydase in Norepinephrine
Metabolism in Brain.
J. Pharmacol. & Exp. Ther. 130, 256 (1961)
- 395) SPECTOR, S., P. A. SHORE and B. B. BRODIE,
Biochemical and Pharmacological Effects
of the Monoamine Oxydase Inhibitors,
Iproniazid, 1-phenyl-2-hydrazinoprop ane
(JB 516) and 1-phenyl-3-hydrazine-butane
(JB 835)
J. Pharmacol. & Exp. Ther. 128, 15 (1960)
- 396) SPERANSKY, J. and N. BELJAEVA,
The Influence of Hereditary and Environ-
mental Factors on the Course of Hyper-
tensive Disease.
(On the Basis of Long-Term Observations
of Patients.)
Amer. Heart J., Vol. 60, 855 (1960)
- 397) SPÜHLER, O. und F. PUPATO,
Chlorothiazid in der Behandlung der
Hypertonie.
Schweiz. Med. Wschr. 88, 1209 (1958)
- 398) SWAN, H. J. C., Noradrenaline, Adrenaline and the human
Circulation.
Brit. Med. J. I, 1003 (1952)
- 399) SWAN, H. J. C., Effect of Noradrenaline on the human
Circulation.
Lancet, II, 508 (1949)

- 400) SZABÓ, Z. und Z. NAGY,
Wirkung des Rauwopurs auf die renale
Hämodynamik und auf die Diurese in Tier-
versuchen und bei Hypertonikern.
Z. Kreisl. forschg. 49, 789 (1960)
- 401) SCHAER, H. und W. H. ZIEGLER,
Blutdruckeffekt von DOPA i. v. beim Alpha-
methyl-Dopa-vorbehandelten Hypertoniker.
Untersuchungen zum blutdrucksenkenden
Mechanismus von Alpha-methyl-Dopa.
Klin. Wschr. 18, 959 (1962)
- 402) SCHARFF, O. und R. STÖGER,
Zur Hypertoniebehandlung mit Iproniazid
(Marsilid).
Med. Welt Nr. 15, 826 (1962)
- 403) SCHAUB, F.,
Therapeutische Erfahrungen mit "Tersavid"
bei Angina pectoris.
Cardiologia 37/Suppl. II, 246 (1960)
- 404) SCHAUB, F., F. NAGER, H. SCHAER, P. LICHTLEN und
W. ZIEGLER,
Klinische Erfahrungen und biochemische
Untersuchungen mit Alpha-methyl-Dopa,
einem neuen antihypertensiven Prinzip.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. forschg.
28. Tgg., 290 (1962)
- 405) SCHAUB, F., F. NAGER, H. SCHAER, W. ZIEGLER und
P. LICHTLEN,
Alpha-methyl-Dopa. Therapeutische Erfah-
rungen bei Hypertonie und biochemische
Untersuchungen zu seiner Wirkungsweise.
Schweiz. Med. Wschr. 92, 620 (1962)
- 406a) SCHAYER, R. W., In vivo Inhibition of Monoamine Oxydase
studied with Radioactive Tyramine.
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 84, 60
(1953)

- 406b) SCHAYER, R. W., R. L. SMILEY and J. KENNEDY,
The metabolism of epinephrine containing
isotopic carbon III.
J. Biol. Chem. 202, 425 (1953)
- 407) SCHELLONG, F., Regulationsprüfung des Kreislaufs.
Th. Steinkopf (1938)
- 408) SCHETTLER, G., Prophylaxe und Behandlung der atheroma-
totischen Komplikationen der Hypertonie.
Ess. Hyp., Sympos. Bern 1960, S. 387.
Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg
- 409) SCHLAKE, F., Über den blutdrucksenkenden Effekt mo-
derner Psychopharmaka und seine thera-
peutische Beeinflussbarkeit durch das
Kreislaufmittel Novadral.
Münch. Med. Wschr. 104, 555 (1962)
- 410) SCHMIDT, C. F., Cardiovascular reflexes in hypertension.
Circulation Res. 9, 807 (1961)
- 411) SCHMIDT, E. und N. HENNING,
Über den Nachweis der 3-Methoxy-4-hydroxy-
mandelsäure im Harn.
Klin. Wschr. 41, 566 (1963)
- 412) SCHMIDT, E., K. BACHMANN, Chr. MEYTHALER, K. MEYTHALER,
H. SCHÖN und N. HENNING,
Klinische und biochemische Untersuchungen
beim Karzinoid.
Münch. Med. Wschr. 105, 893 (1963)
- 413) SCHNIDER, U., Die Kombinationsbehandlung der Hypertonie
mit Guanethidin-Chlorothiazid-Derivaten
(Ismelin-Esidrix und Ismelin-Navidrex).
Schweiz. Med. Wschr. 92, 1127 (1962)
- 414) SCHÖNER, W. und H. SPITZBARTH,
Veränderung der Blutdruckwirkung sympatho-
mimetischer Amine nach Vorbehandlung
mit einem Monoamin-Oxydasehemmer.
Z. Kreisl. forschg. 51, 1143 (1962)
- 415) SCHROEDER, H. A. und H. M. PERRY jr.,
Die Prognose der schweren, intensiv mit
Hydralazin und Ganglienblockern behandel-
ten Hypertonie.
Ess. Hyp., Internat. Sympos., Bern 1960,
S. 332. Springer, Berlin - Göttingen -
Heidelberg

- 416) SCHULZE, E., Bretylium tosylat, eine sympathicolytische Substanz zur Blutdrucksenkung.
Dtsch. Med. Wschr. 86, 1056 (1961)
- 417) SCHÜMANN, H. J., Speicherung und Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin und ihre Beeinflussung durch Pharmaka.
"4. Freiburger Colloquium über Kreislaufmessungen", 1963 (im Druck)
- 418) SCHÜMANN, H. J., Die biochemische Diagnose des Phaeochromozytoms.
Dtsch. Med. Wschr. 87, 42 (1962)
- 419) SCHÜMANN, H. J., Weitere Untersuchungen zum Mechanismus der Freisetzung von Brenzkatechinaminen.
Arch. Exp. Path. & Pharmakol. 241, 200 (1961)
- 420) SCHÜMANN, H. J., Die Wirkung von Insulin und Reserpin auf den Adrenalin- und ATP-Gehalt der chromaffinen Granula des Nebennierenmarks.
Arch. Exp. Path. & Pharmakol. 233, 237 (1958)
- 421) SCHÜMANN, H. J., Über die Verteilung von Noradrenalin und Hydroxytyramin in sympathischen Nerven (Milznerven).
Arch. Exp. Path. & Pharmakol. 234, 17 (1958)
- 422) SCHÜMANN, H. J., Nachweis von Oxytyramin (Dopamin) in sympathischen Nerven und Ganglien.
Arch. Exp. Path. & Pharmakol. 227, 566 (1956)
- 423) SCHÜMANN, H. J. und A. PHILIPPU,
Zum Mechanismus der durch Calcium und Magnesium verursachten Freisetzung der Nebennierenmarkshormone.
Arch. Exp. Path. & Pharmakol. 244, 466 (1963)

- 424) SCHÜMANN, H. J. und A. PHILIPPU,
Untersuchungen zum Mechanismus der Freisetzung von Brenzkatechinaminen durch Tyramin.
Arch. Exp. Path. & Pharmacol. 241, 273 (1962)
- 425) SCHÜMANN, H. J. und E. WEIGMANN,
Über den Angriffspunkt der indirekten Wirkung sympathicomimetischer Amine.
Arch. Exp. Path. & Pharmacol. 240, 275 (1960)
- 426) SCHÜMANN, H. J. mit H. GROBECKER,
Über den Noradrenalin- und ATP-Gehalt sympathischer Nerven.
Arch. Exp. Path. & Pharmacol. 233, 296 (1958)
- 427) SCHWAB, M., R. SCHRÖDER, C. SCHATTENFROH und R. M. SCHÜTZ,
Sekundärer Aldosteronismus unter dem Bilde des Conn-Syndroms bei einseitiger Nierenarterienstenose.
Dtsch. Med. Wschr. 88, 814 (1963)
- 428) SCHWEIZER, W., Über die Wirkung von Isopropyl-isonikotinsäure-hydrazid bei Angina pectoris.
Cardiologia 33, 40 (1958)
- 429) SCHWEIZER, W. und P. von PLANTA,
Über die Wirkung von Isopropyl-isonikotinsäure-hydrazid bei 100 Fällen von Angina pectoris.
Schweiz. Med. Wschr. 88, 882 (1958)
- 430) SCHWIEGK, H., Störungen der hormonalen Regulation des Kreislaufs.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. forschg. 25. Tgg., 202 (1959)
- 431) STAUB, H., Hypertonie (Übersicht)
Schweiz. Med. Wschr. 92, 959 (1962)
- 432) STAUB, H., Diskussionsbemerkung.
Helvet. Med. Acta, Ser. A. 19, 480 (1952)

- 433) STOCK, K. und E. WESTERMANN,
Untersuchungen über den Mechanismus der
narkose-verkürzenden Wirkung von Mono-
aminoxidase-Hemmstoffen.
Arch. Exp. Path. & Pharmacol. 243, 44
(1962)
- 434) STOCK, K. mit P. HOLTZ und W. OSSWALD,
Über die Beeinflussung der Wirkungen sym-
pathicomimetischer Amine durch Cocain.
Arch. Exp. Path. & Pharmacol. 240, 8
(1960)
- 435) STRÖMBLAD, B. C. R. and M. NICKERSON,
Accumulation of Epinephrine and Nor-
epinephrine by some Rat Tissues.
J. Pharmacol. & Exp. Ther. 134, 154 (1961)
- 436) v. STUDTNITZ, W., Methodische und klinische Untersuchun-
gen über die Ausscheidung der 3-methoxy-
4-hydroxy-mandelsäure im Urin.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 12, Suppl.
48 (1960)
- 437) STURM jr., A., Erhöhtes Vorkommen, Bedeutung und Be-
stimmung der Vanillinsäure im Harn beim
Phaeochromoblastom.
Dtsch. Med. Wschr. 88, 1000 (1963)
- 438) STURM, A., Hypertonie, Angina pectoris und Wehr-
dienst in der Sicht des klinischen Gut-
achters.
Medizinische 4, 145 (1958)
- 439) STURZENEGGER, E., W. SIEGENTHALER und E. LÜTHY,
Der Einfluß von Guanethidin auf den Blut-
druck des Normotonikers unter körperli-
cher Belastung.
Dtsch. Med. Wschr. 85, 1275 (1960)
- 440) TABACHNICK, I. I. A. and H. BEIL,
The Effects of a new Benzothiadiazine
diuretic and reserpine on amines of
brain and heart.
Fed. Proc. 19, 101 (1960)

- 441) TERRY, R. B., J. R. TOBIN jr. and R. B. O'CONNOR,
Intravenous Phentolamine for Pheochromocytoma and "adrenaline shock".
Brit. Med. J. II, 771 (1958)
- 442) THALER, H.,
Nialamid (Niamid) in der prophylaktischen
Behandlung der Angina pectoris.
Wien Klin. Wschr. 72, 797 (1960)
- 443) THIEL, R.,
Augenhintergrundsveränderungen bei arterieller Hypertonie und Nierenkrankheiten.
Dtsch. Med. Wschr. 75, 1495 (1950)
- 444) TOBIAN, L. jr. and J. T. BINION,
Tissue Cations and Water in Arterial Hypertension.
Circulation 5, 754 (1952)
- 445) TOWERS, M. K. and P. WOOD,
Use of Iproniazid in ischemic Angina pectoris.
Brit. Med. J. II, 1067 (1958)
- 446) TRUNIGER, B. und W. SIEGENTHALER,
Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit einem neuen Sulfonamid-Diuretikum.
Schweiz. Med. Wschr. 91, 87 (1961)
- 447) UNGHVARY, L., M. HOVANYI und F. FARKAS,
Die Wirkung vasodilatatorischer (blutdruckvermindernder) Heilmittel auf das Niveau des Blutkatecholamins.
Z. Kreisl. forschg. 51, 1096 (1962)
- 448) UNGHVARY, L., M. HOVANYI und F. FARKAS
Die Wirkungen von Sympathicomimetika, Sympathicolytika und ganglienblockierenden Substanzen auf das Katecholamin-(C-stoff-)Niveau des Blutes.
Z. Kreisl. forschg. 51, 775 (1962)
- 449) VENNING, E. H., I. DYRENFURTH, J. B. DOSSETOR and J. C. BECK,
Essential Hypertension and Aldosterone.
Circulation 23, 168 (1961)

- 450) VOLHARD, F., Die Pathogenese des Hochdrucks.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisf. forschg.
15. Tgg., 40 (1949)
- 451) VOLHARD, F., Über die Pathogenese des roten (essen-
tiellen) arteriellen Hochdrucks und der
malignen Sklerose.
Schweiz. Med. Wschr. 78, 1189 und 1224
(1948)
- 452) VOLHARD, F., Die Behandlung des Hochdrucks.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 51, 299 (1939)
- 453) VOLHARD, F., Der arterielle Hochdruck. Klinischer Teil.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. (1923),
S. 134
- 454) WAND, D. R., The Influence of Reserpine upon the Changes
in Femoral Blood Flow produced by Stimu-
lation of the Lumbar Sympathetic Chain.
Experientia XVII, 234 (1961)
- 455) WEIL-MALHERBE, L., H. S. POSNER and G. R. BOWLES,
Changes in the concentration and intra-
cellular distribution of brain catechol-
amines: the effects of Reserpine, Beta-
phenyl-isopropylhydrazine, Pyrogallol
and 3,4-dihydroxyphenylalanine, alone and
in combination.
J. Pharmacol. & Exp. Ther. 132, 278 (1961)
- 456) WEISS, A., Blutdruck und Muskularbeit, insbesondere
bei Hypertonikern von 17 - 60 Jahren.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisf. forschg.,
15. Tgg., 272 (1949)
- 457) WESTERMANN, E., H. BALZER und J. KNELL,
Hemmung der Serotoninbildung durch Alpha-
methyl-Dopa.
Arch. Exp. Path. & Pharmakol. 234, 194
(1958)
- 458) WILKINSON, E. L., H. BACKMAN and H. H. HECHT,
Cardiovascular and Renal Adjustment to a
Hypotensive Agent (1-Hydrazinophthalazine:
CIBA BA-5968: Apresoline).
J. Clin. Invest. XXXI, 872 (1952)

- 459) WIMHÖFER, H. und H. JUNG ,
Die Hypertoniebehandlung der Eklampsie
und Praeeklampsie mit Guanethidin
'Ismelin".
Geburts- und Frauenhk. 21 1146 (1961)
- 460) WITHBY, L. G., J. AXELROD and H. WEIL-MALHERBE,
The Fate of H³-Norepinephrine in Animals.
J. Pharmacol. & Exp. Ther. 132, 193 (1961)
- 461) WÖLFER, H. J., Hämodynamische Untersuchungen unter Alpha-
methyl-Dopa.
Symposion "Therapie des Bluthochdrucks",
Freiburg 1963 (im Druck)
- 462) WÖLFER, H. J., H. J. KUSCHKE, A. IGATA und G. BECKER,
Klinische Untersuchungen über 1-Alpha-
methyl-DOPA.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. forschg.,
28. Tgg., 293 (1962)
- 463) WOLFF, M. P., K. R. KOCZOREK und E. BUCHBORN,
Klinische Aldosteronuntersuchungen.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. (1956), 480
- 464) WOLLHEIM, E., Nierenkrankheiten im Aspekt funktioneller
Einteilung und Therapie.
Münch. Med. Wschr. 105, 809 (1963)
- 465) WOLLHEIM, E., Die essentielle Hypertonie als nosolo-
gische Einheit und ihre Differential-
diagnose.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. forschg.,
28. Tgg., 59 (1962)
- 466) WOLLHEIM, E., Hypertonie, Symptom oder Krankheit.
Med. Klinik 52, 686 (1957)
- 467) WYLIE, D. W., S. ARCHER and A. ARNOLD,
Augmentation of Pharmacological
Properties of Catecholamines by O-methyl-
Transferase Inhibitors.
J. Pharmacol. & Exp. Ther. 130, 239
(1960)

- 468) ZBINDEN, G., Theoretic Background of Therapie with Monoamine Oxydase Inhibitors in Cardiology.
Amer. J. Cardiol. 6, 1121 (1960)
- 469) ZBINDEN, J. and S. MOESCHLIN,
Über die Wirkung des Präparates "Tersavid"
(Ro 4 - 1634) bei 24 Fällen von Angina pectoris.
Cardiologia Vol. 37/Suppl. II, 238 (1960)
- 470) ZBINDEN, G., A. PLETSCHER und A. STUDER,
Hemmung der Reserpin-bedingten 5-HT-Freisetzung im enterochromaffinen System durch Isopropyl-Isonikotinsäurehydrazid.
Klin. Wschr. 35, 565 (1957)
- 471) ZBINDEN, G. und A. STUDER,
Histochemische Untersuchungen über den Einfluß von Iproniazid (Marsilid) auf die durch Reserpin erzeugte Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin aus dem Nebennierenmark.
Experientia XIV, 201 (1958)
- 472) ZELLER, E. A., J. BARSKY and E. R. BERMAN,
Amine Oxydase; XI. Inhibition of Monoamine Oxydase by 1-Isonicotinyl-2-Isopropylhydrazine.
J. Biol. Chem. 214, 267 (1955)
- 473) ZELLER, E. A., J. BARSKY, J. R. FOUTS, W. F. KIRCHHEIMER and L. S. van ORDREN,
Influence of Isonicotinic Acid (INH) and 1-Isonicotinyl-2-isopropyl Hydrazide (IIH) on Bacterial and Mammalian Enzymes.
Experientia VIII, 349 (1952)
- 474) ZELLER, E. A. and J. BARSKY,
In vivo inhibition of liver and brain monoamine oxydase by 1-Isonicotinyl-2-isopropyl hydrazine.
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 81, 459 (1952)

- 475) ZIPF, K., Zur Pharmakologie blutdruckwirksamer
Rauwolfia Alkaloide.
Arzneimittel-Forschung 7, 475 (1957)
- 476) ZIPP, H., B. BREITENBACH, P. BAUM und K. SOLTH,
Blutdruck und Serumelektrolyte während
saliuretischer Behandlung der Hyper-
tonie.
Dtsch. Med. Wschr. 87, 1740 (1962)
- 477) ZÜLCH, K. J., Zur Pathogenese des cerebrovaskulären
Insultes.
Internist, 4, 64 (1963)
- 478) ZICKGRAF, M., Über Pathogenese und moderne Therapie
des Hochdrucks.
Münch. Med. Wschr. 106, 921 (1964)

V.) Lebenslauf:

Ich, Burkard M a y , wurde am 9. Februar 1936 in Köln/Rhein als Sohn des Kunsthistorikers Dr. Helmut May und seiner Ehefrau Lisel, geb. Bruns geboren. Nach dem Besuch der Volksschulen in Köln, Lahr/Baden und Streumen/Sachsen sowie Obernhof an der Lahn wurde ich im Jahre 1947 in die Quinta des Staatlichen Friedrich-Wilhelm-Gymnasiums in Köln (altsprachliche Abteilung) aufgenommen, wo ich am 10. März 1955 die Reifeprüfung bestand. Nach dem Abitur studierte ich zunächst während eines Jahres an der Hochschule für Musik in Freiburg/Brsg. in der Meisterklasse von Professor Carl Seemann. - Ebenfalls in Freiburg begann ich dann im Jahre 1956 das Medizinstudium, welches ich ab 1957 in Köln fortsetzte. Dort legte ich im Sommersemester 1958 die ärztliche Vorprüfung ab. Während der klinischen Semester war ich an den Universitäten Köln, München, Aix-Marseille und Freiburg eingeschrieben. Im Juni 1962 bestand ich in Freiburg das medizinische Staatsexamen. Ab November 1962 war ich für sieben Monate an der dortigen Medizinischen Universitätsklinik (Direktor: Prof. Dr. L. Heilmeyer) als Medizinalassistent angestellt. Nach meiner Heirat mit Fräulein Greta Marzolff trat ich am 1. August 1963 eine Medizinalassistenten-Stelle am Bezirkskrankenhaus Lahr/Baden an. Dort war ich während der nächsten vierzehn Monate auf den chirurgischen und geburtshilflich-gynäkologischen Abteilungen tätig. Seit dem 1. Oktober 1964 arbeite ich am Pharmakologischen Institut der J. W. v. Goethe-Universität in Frankfurt/Main (Direktor: Prof. Dr. P. Holtz).

Herrn Professor Dr. med. G. Hoffmann

danke ich herzlich für die Überlassung des Themas
sowie für seine Anleitung, Unterstützung und kritische
Überprüfung meiner Arbeit.

